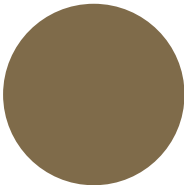




UNIVERSIDADES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE DO PORTO
UNIVERSIDADE DE AVEIRO



Verónica Poveda Padilla. PROBLEMÁTICAS DE SAÚDE NO
DOENTE EM DIÁLISE: FRAGILIDADE, DEPRESSÃO E ADESÃO.



D.ICBAS-2019

PROBLEMÁTICAS DE SAÚDE NO DOENTE
EM DIÁLISE: FRAGILIDADE, DEPRESSÃO E ADESÃO.

Verónica Alexandra Poveda Padilla.

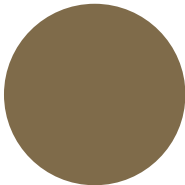


DOUTORAMENTO
GERONTOLOGIA E GERIATRIA

PROBLEMÁTICAS DE SAÚDE NO DOENTE EM DIÁLISE: FRAGILIDADE, DEPRESSÃO E ADESÃO.

Verónica Poveda Padilla.

D
2019



VERÓNICA ALEXANDRA POVEDA PADILLA

**PROBLEMÁTICAS DE SAÚDE NO DOENTE EM DIÁLISE:
FRAGILIDADE, DEPRESSÃO E ADEÇÃO**

Tese de Candidatura ao grau de Doutor em Gerontologia e Geriatria, especialidade em Geriatria;

Programa Doutoral da Universidade do Porto (Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar) e Universidade de Aveiro.

Orientadora – Professora Doutora Constança Paúl

Categoria – Professora Catedrática

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Co-orientador – Prof. Doutor Elísio Manuel de Sousa Costa

Categoria – Professor Auxiliar

Afiliação – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Este trabalho foi financiado pela Secretaria de Educação Superior, Ciência, Tecnologia e Inovação do Equador e pela Universidade Estatal Península de Santa Elena.



AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Constança Paúl, orientadora deste trabalho, pela sua competência, pela motivação, pela disponibilidade e incentivo, mas também pela paciência, amizade, apoio e compreensão nos momentos difíceis, e por todas as observações que fez relativamente ao trabalho, que muito contribuíram para prosseguir os meus objetivos.

Ao Prof. Doutor Elísio Costa, coorientador deste trabalho, pela sua competência, pelo rigor e exigência, bem como pela disponibilidade, incentivo, apoio e pela forma construtiva com que procurou partilhar o seu conhecimento.

Aos diretores, técnicos e funcionários dos centros de diálise pelo acolhimento e pela sua preocupação em garantir as melhores condições para a realização do meu trabalho.

Aos utentes dos centros de diálise pela sua disponibilidade para colaborarem nas entrevistas, assim como pela partilha de informação, que tornou possível a concretização deste estudo, permitindo-me também compreender os seus problemas e necessidades.

Às minhas colegas de trabalho e amigas da UNIFAI por me auxiliarem sempre que necessário e por me motivarem incondicionalmente.

Aos meus familiares, aos meus pais Francisco e Sonia, ao Dany, marido e pai da nossa filha Alejandra, que esteve presente nos bons e maus momentos, aos meus irmãos.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste projeto, o meu muito obrigada.

Agradeço à Secretaria de Educação Superior, Ciência, Tecnologia e Inovação do Equador e à Universidade Estatal Península de Santa Elena pelo apoio financeiro a este estudo.

A todos o meu MUITO OBRIGADA!

RESUMO

Introdução: A sintomatologia depressiva e a fragilidade são problemas comuns nos doentes com doença renal crónica terminal (DRCT) em diálise, estando intimamente associados à diminuição da qualidade de vida e da adesão aos planos terapêuticos, o aumento da morbilidade, hospitalizações e morte. A falta de adesão ao plano terapêutico é também considerada um problema importante na DRCT e está associada ao aumento da morbilidade e da mortalidade, com o aumento desproporcional dos custos dos cuidados de saúde. De facto, a terapia para substituição da função renal (TSR) bem-sucedida depende da adesão dos doentes aos diferentes aspetos do plano terapêutico, entre os quais: 1) adesão ao tratamento farmacológico complexo, 2) adesão às sessões de diálise, 3) adesão às recomendações dietéticas e 4) adesão às restrições de ingestão de líquidos.

Objetivo: O objetivo geral deste trabalho é analisar algumas das questões centrais no tratamento do DRCT em hemodiafiltração *on-line* (OL-HDF), nomeadamente a sintomatologia depressiva, fragilidade e adesão aos planos terapêuticos. Assim sendo, neste estudo foram propostos os seguintes objetivos: 1) avaliar a prevalência da depressão num grupo de doentes renais em OL-HDF, assim como as variáveis associadas; 2) avaliar a prevalência da fragilidade e a sua associação a variáveis sociodemográficas, e marcadores clínicos e laboratoriais em doentes em OL-HDF; 3) avaliar o grau de adesão aos diferentes aspetos do plano terapêutico em doentes em OL-HDF; 4) adaptar culturalmente e validar o *End Stage Renal Disease Adherence Questionnaire* (ESRD-AQ); e 5) identificar marcadores biológicos e bioquímicos associados à não adesão aos diferentes aspetos do plano terapêutico.

Material e métodos: Neste estudo, foram avaliados 212 doentes com DRCT em tratamento com OL-HDF, distribuídos por três centros de diálise localizados na região norte de Portugal: 1) Clínica de Hemodiálise SA-NephroCare Maia – Porto, 2) Clínica de Hemodiálise Gondomar – Porto e 3) Clínica de Hemodiálise Felgueiras – Barcelos. Os dados sociodemográficos, clínicos e bioquímicos foram recolhidos dos processos clínicos dos doentes. As escalas que usamos para o nosso trabalho foram as seguintes: 1) *Geriatric Depression Scale* (GDS), 2) *Simple FRAIL scale*, 3) ESRD-AQ, 4) Lubben Social Network Scale (LSNS-6), 5) *Mini-mental State Examination* (MMSE), 6) *Kidney Disease Quality of Life Instrument* (KDQOL), 7) *Beck depression inventory* (BDI) e 8) *Charlson Comorbidity Index* (CCI). Os estudos foram aprovados pela Comissão de Ética das

clínicas de diálise, todos os doentes foram previamente informados sobre os objetivos dos estudos e assinaram o consentimento informado.

Resultados: Neste trabalho, encontramos uma prevalência de 28,9% de doentes com sintomatologia depressiva e uma correlação negativa com o suporte social e a idade mais avançada. Encontramos ainda uma prevalência de fragilidade elevada, com 28,9% de doentes frágeis e 54,2% de doentes pré-frágeis. A maior prevalência da fragilidade verifica-se nos doentes mais idosos, no género feminino e em doentes com declínio cognitivo, com sintomatologia depressiva e/ou com diabetes e hipertensão associadas. O instrumento “*The Portuguese version of End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire*” (PESRD-AQ), após tradução e adaptação para Portugal, permitiu evidenciar uma prevalência de 72,4% de não adesão aos planos terapêuticos, distribuídos por 6,5% de não adesão às sessões de diálise, 15,7%, de não adesão à medicação, 50,3% de não adesão às restrições de ingestão de líquidos e 56,2% de não adesão às restrições alimentares. Além disso, encontramos uma diminuição dos níveis de hemoglobina e um aumento de ferritina nos DRCT não aderentes ao regime alimentar e ainda uma relação entre o aumento do ganho de peso interdialítico (GPI) e Kt/V nos doentes não aderentes às restrições de líquidos.

Conclusões: Este trabalho demonstrou que a sintomatologia depressiva, fragilidade e não adesão ao plano terapêutico são problemáticas de saúde importantes nos DRCT, dada a sua frequência e o seu impacto em termos de resultados no domínio da saúde. De facto, encontramos uma prevalência elevada da sintomatologia depressiva, que foi relacionada com um suporte social reduzido, assim como a diminuição da creatinina sérica e da massa muscular. De igual modo, os nossos resultados confirmaram que a fragilidade é uma condição altamente prevalente em doentes com DRCT, principalmente do género feminino, e que também está associada à sintomatologia depressiva, declínio cognitivo, presença de HTA e alteração dos marcadores nutricionais. Por fim, os nossos resultados demonstraram que o PESRD-AQ apresentou uma confiabilidade e validade aceitáveis, sendo o nosso contributo essencial para permitir que os profissionais de saúde disponham de um instrumento válido que torne possível avaliar todos os aspetos da adesão ao plano terapêutico dos doentes com DRCT.

Em função dos nossos resultados, podemos afirmar a necessidade de fazer uma avaliação compreensiva e periódica aos DRCT, focada na sintomatologia depressiva, fragilidade e não adesão ao plano terapêutico. Desta forma, seria possível atuar precocemente, referenciar os doentes para outros profissionais da equipa de saúde ou intervir nas áreas problemáticas. Através do envolvimento da família, amigos e membros da comunidade do doente com DRCT em programas psicoeducativos, ou através da

implementação de programas personalizados (médicos, psicológicos, farmacológicos, sociais, nutricionais, de treino cognitivo ou físico, ou de reabilitação) que visem reverter ou atrasar as situações adversas, poder-se-á tentar reduzir o risco de institucionalização, hospitalização e morte dos doentes com DRCT.

PALAVRAS-CHAVE: Fragilidade, depressão, adesão, diálise, doença renal crónica terminal.

ABSTRACT

Background: Depressive symptoms and frailty are a common problem in patients with end-stage renal disease (ESRD) under dialysis. These problems are closely associated with decreased quality of life, adherence to medical plan, increased risk of hospitalization, morbidity and mortality. No-adherence to medical plan is recognized as an important problem in patients with ESRD under dialysis, it has been associated with increased morbidity and mortality, resulting in disproportionate high cost of care. The success of renal replacement therapy depends on the adherence of patients to the different aspects of the medical plan, which includes 1) adherence to complex drug regimen, 2) adherence to dialysis sessions, 3) adherence to dietetic recommendations and 4) adherence to restriction of fluid intake.

Purpose: We aimed to evaluate some central issues in the treatment of the ESRD patients under online hemodiafiltration (OL-HDF) such as; depressive symptoms frailty and adherence to medical plan. The specific objectives were: (1) evaluate the prevalence of depression in a group of renal patient under OL-HDF, and its associated variables; (2) evaluate the prevalence of frailty and its association with sociodemographic variables and clinical and laboratory markers in OL-HDF patients; (3) evaluate the degree of adherence to the different aspects of medical plan in OL-HDF patients; 4) culturally adapt and validate the “End Stage Renal Disease Adherence Questionnaire” (ESRD-AQ) and 5) Identify biological and biochemical markers associated with non-adherence to different aspects of medical plan.

Methods: We performed a cross-sectional study with 212 ESRD patients under OL-HDF, distributed in three dialysis centers located in the North of Portugal: 1) Hemodialysis Clinic SA-NephroCare Maia – Porto, 2) Gondomar Hemodialysis Clinic – Porto, 3) Felgueiras Hemodialysis Clinic – Barcelos. Sociodemographic, clinical and biochemical data were collected from the patient's records. We used the following instruments: 1) Geriatric Depression Scale (GDS), 2) Simple FRAIL scale, 3) ESRD-AQ, 4) Lubben Social Network Scale (LSNS-6), 5) Mini-mental State Examination (MMSE), 6) Kidney Disease Quality of Life Instrument (KDQOL), 7) Beck depression inventory (BDI) and 8) Charlson Comorbidity Index (CCI). These studies have been approved by the ethics committees of the involved dialysis clinics. The patients were informed about the aim of this study and signed consent.

Results: Our work confirmed a prevalence of 28.9% of patients with depressive symptoms and a negative correlation with social support score and older age. In addition, we found a prevalence of 28.9% of frail patients and 54.2% of pre-frail patients and a higher prevalence of frailty in older patients, females, patients with cognitive impairment, depressive symptoms and/or with associated diabetes and hypertension. After the translation and adaptation of the instrument to Portugal, *“The Portuguese version of the End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire”* (PESRD-AQ), the results showed a prevalence of 72.4% of non-adherence to medical plans, with a 6.5% of non-adherence to dialysis sessions, 15.7% non-adherence to medication, 50.3% to restrictions of fluid intake and 56.2% to dietary restrictions. Fluid and dietary restriction recommendations were the most difficult to follow by dialysis patients. We also found a decrease in hemoglobin levels and increase of ferritin in non-adherent to dietary restriction and association between increased interdialytic weight gain and Kt/V in non-adherent to fluid restrictions patients.

Conclusions: This study demonstrated that depressive symptoms, frailty and non adherence to the therapeutic plan are important health problematics in the ESRD patients, due to their frequency and impact on health outcomes.

We found a high depression rate, which is associated with low social support and decreased muscle mass and creatinine serum levels. Our results also confirmed that frailty is a highly prevalent condition in ESRD patients, particularly in female patients and it is associated with increased depressive symptoms, cognitive decline, hypertension and modified nutritional markers. Finally, our results showed that PESRD-AQ, which presented an acceptable reliability and validity, is a valid tool to be used for adherence evaluation by Portuguese-speaking dialysis patients to assess all aspects of adherence to medical plan.

According to these results, we can highlight the need to complete a comprehensive and periodic evaluation of ESRD patients, focusing on depressive symptoms, frailty and non-adherence to medical plans. This would allow to act in early stages and so to refer to other professionals of the health team or to intervene in the problematic areas. Involving family, friends and community members of the patient with ESRD in psychoeducational programs or implementing personalized programs (medical, psychological, pharmacological, social, nutritional, cognitive or physical training, or rehabilitation), aimed at reverse or delay adverse events, seeks to reduce the risk of institutionalization, hospitalization and death of ESRD patients.

KEYWORDS: Frailty, depression, adherence, dialysis, end state renal disease

PUBLICAÇÕES E COMUNICAÇÕES

1. Capítulos de livros

Miranda, J., Poveda, V., & Costa, E. (2017). Adherence to Medical Plans in End-Stage Kidney Disease Patients Under Dialysis. In E. Costa, A. Giardini, & A. Monaco (Eds.), *Adherence to Medical Plans for Active and Healthy Ageing* (pp. 245-259). New York: Nova Science Publishers.

2. Artigos científicos

Amado, L., Ferreira, N., Miranda, V., Meireles, P., Povera, V., Ferreira, R., . . . Costa, E. (2015). Self-Reported Medication Adherence in Patients with End-Stage Kidney Disease Undergoing Online-Haemodiafiltration. *J Ren Care*, 41(4), 231-238. doi:10.1111/jorc.12127

Amado, L., Poveda, V., Ferreira, R., Ferreira, N., Miranda, V., Teixeira, L., . . . Costa, E. (2016). Depression in Late-Life patients with End-Stage Renal Disease under Online-Haemodiafiltration is Associated with Low Social Support, Muscular Mass and Creatinine Serum Levels. *J Clin Nephrol Ren Care*, 2(1). doi: 10.23937/2572-3286.1510009

Figueiredo, D., Teixeira, L., Poveda, V., Paúl, C., Santos-Silva, A., & Costa, E. (2016). Predictors of Difficulty in Medication Intake in Europe: a Cross-country Analysis Based on SHARE. *Aging Dis*, 7(3), 246-253. doi:10.14336/AD.2015.0925

Gomes, M., Figueiredo, D., Teixeira, L., Poveda, V., Paúl, C., Santos-Silva, A., & Costa, E. (2016). Physical inactivity among older adults across Europe based on the SHARE database. *Age and Ageing*, 46(1), 71-77.

Poveda, V., Amado, L., Filgueiras, M., Teixeira, L., Miranda, V., Santos-Silva, A., . . . Costa, E. (2016). End-stage renal disease adherence questionnaire: translation and validation to the portuguese language. *Ren Fail*, 38(10), 1633-1638. doi:10.1080/0886022X.2016.1209063

Poveda, V., Filgueiras, M., Miranda, V., Santos-Silva, A., Paúl, C., & Costa, E. (2017). Frailty in End-Stage Renal Disease Patients under Dialysis and Its Association with Clinical and Biochemical Markers. *J Frailty Aging*, 6(2), 103-106. doi:10.14283/jfa.2017.14

Sousa-Martins, P., Moura, A., Madureira, J., Alija, P., Oliveira, J. G., Lopez, M., ...Costa, E. (2016). Risk factors for mortality in end-stage kidney disease patients under online-hemodiafiltration: three-year follow-up study. *Biomarkers*, 21(6), 544-550. doi: 10.3109/1354750X.2016.1160428

3. Posters

Poveda, V., (2015, Novembro). *Predictors of difficulty in medication intake in Europe: a cross-country analysis based on SHARE*. Apresentação de poster no European Symposium on Patient Adherence, COMPLIANCE and Persistence, ESPACOMP 2015, Prague, Czech Republic.

Poveda, V., (2015, Novembro). *ESRD patient's adherence behavior evaluation by using end-stage renal disease adherence questionnaire (ESRD-AQ)*. Apresentação de poster no European Symposium on Patient Adherence, COMPLIANCE and Persistence, ESPACOMP 2015, Prague, Czech Republic.

Poveda, V. (2015, Outubro). *End stage renal disease adherence questionnaire, translation and cultural adaptation of Portuguese version*. Apresentação de poster no VI Congresso Português de Avaliação e Intervenção em Gerontologia Social - Longevidade Avançada, Porto, Portugal.

Poveda, V. (2015, Outubro). *Geriatric depression scale score predictors in end stage kidney disease patients under on-line hemodiafiltration*. Apresentação de poster no VI Congresso Português de Avaliação e Intervenção em Gerontologia Social - Longevidade Avançada, Porto, Portugal.

ABREVIATURAS/SIGLAS

ABVD – Atividades básicas da vida diária

ACTIVE/ADIPOSE – *A Cohort to Investigate the Value of Exercise/Analyses Designed to Investigate the Paradox of Obesity in ESRD*

AIVD – Atividades instrumentais da vida diária

ATM – Massa de tecido adiposo

AVD – Atividades da vida diária

BDI – *Beck Depression Inventory*

BMQ – *Beliefs about Medicines*

CCI – *Charlson Comorbidity Index*

CDI – *Cognitive Depression Index*

CES-D – *Center for Epidemiologic Studies Depression*

CFS – *Clinical Frailty Scale*

CGA – *Comprehensive Geriatric Assessment*

COGENT – *COhort Of GEriatric Nephrology in NTUH study group*

CSHA – *Canadian Study of Health and Aging*

DASS – *Depression Anxiety Stress Scale*

DCV – Doenças cardiovasculares

DDFQ – *Fluid Adherence Questionnaire*

DIVERS – *Depression related factors in dialysis patients with various ethnicities and races study*

DMMS – *Dialysis Morbidity Mortality Study definition*

DNT – Doenças não transmissíveis

DOPPS – *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*

DP – Diálise peritoneal

DPC – Doenças respiratórias crónicas

DR – Doença Renal

DRC – Doença renal crónica

DRCT – Doença renal crónica terminal

DRP – Doença dos rins policísticos

DSM-III – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder III*

DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV*

DSM-V – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder V*

EQ-5D-5 L – *EuroQoL 5-Dimension 5 Level*

ESAS – *The single anxiety and depression screening questions*

ESRD-AQ – *End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire*

FACT – *Frailty Assessment Care Planning Tool*

FEDOP – *Frail and Elderly Patient Outcomes on Dialysis Study*

FFP – *Fried Frailty Phenotype*

FI – *Frailty Index*

FTI – Índice de massa gorda

GDS – *Geriatric Depression Scale*

GDS* – *Global Deterioration Scale*

GFI – *Groningen Frailty Indicator*

GOLD – *Geriatric assessment in OLder patients starting Dialysis study*

GPI – Ganho de peso interdialítico

HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HADS-A – *Hospital Anxiety and Depression Scale, subescala de Ansiedade*

HADS-D – *Hospital Anxiety and Depression Scale*, subescala de Depressão

HD – Hemodiálise

HDLc – *High Density Lipoprotein Cholesterol*

HRQoL – *Health-related quality of life*

HRSD – *Hamilton Rating Scale for Depression*

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência cardíaca

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

ICD-9 – *International Classification of Disease, Ninth Revision*

IMC – Índice de massa corporal

IPQ-R – *The Illness Perception Questionnaire-Revised*

IR – Insuficiência renal

KDCS – *Kidney Disease Component Summary*

KDQOL – *Kidney Disease Quality of Life Instrument*

KDQOL-SF – *Kidney Disease Quality of Life Instrument- Short Form*

LBM – Massa corporal magra

LDLc – *Low Density Lipoprotein Cholesterol*

LSNS-6 – *Lubben Social Network Scale-6*

LTI – Índice de tecido magro

LTM – Massa de tecido magro

MARS – *Medication Adherence Report Scale*

MAT – Medida de adesão aos tratamentos

MCHC – Concentração de hemoglobina corpuscular média

MCS – *Mental Component Summary*

MIS – *Comprehensive Malnutrition-inflammation Score*

MMAS – *Morisky Medication Adherence Scale*

MMSE – *Mini-mental State Examination*

MNA – *Mini Nutritional Assessment*

MOS – *Medical Outcome Study*

MRCI – *Medication Regimen Complexity Index*

Na – Sódio

ND – Nefropatia diabética

nPCR – *Normalized Protein Catabolic Rate*

NPNA – *Normalized Protein Nitrogen Appearance*

OH – *Overhydration*

OL-HDF – *Hemodiafiltração on-line*

PACE – *Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in ESRD*

PCR – Proteína C reativa

PCS – *Kidney Disease Quality of Life Physical Component Summary*

PESRD-AQ – *Portuguese version of End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire*

PHQ2 – *Patient Health Questionnaire 2*

PHQ-9 – *Patient Health Questionnaire-9*

PSS – *Perceived Stress Scale*

PTH – *Hormona da paratireoide*

RAA – *Renina-angiotensina-aldosterona*

RAC – *Razão albumina/creatinina*

RDW – *Red Cell Distribution Width*

SCA – *Síndrome coronária aguda*

SDS – *Self-Rating Depression Scale*

SF-36 – *Short-Form Health Survey*

SGA – *Subjective Global Assessment*

SHARE – *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*

SMILE – *Symptom Management Involving End-Stage Renal Disease trial*

SNUBH – *Dialysis center at Seoul National University Bundang Hospital (SNUBH)*

TA – Tensão arterial

TEA – Taxa de excreção da albumina

TFG – Taxa de filtração glomerular

TFI – *Tilburg Frail Indicator*

TR – Transplante renal

TSR – Terapia para substituição da função renal

URR – Taxa de redução da ureia

WHO – *World Health Organization*

WHOQOL – *World Health Organization Quality of Life*

WHOQOL-BREF – *World Health Organization Quality of Life – Bref*

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	1
II. OBJETIVOS.....	7
III. ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	9
1. Doença renal crónica.....	9
1.1. Definição.....	9
1.2. Etiologia.....	10
1.3. Prevalência.....	11
1.4. Diagnóstico.....	11
1.5. Categorização da doença renal crónica.....	13
2. Terapêutica na doença renal crónica terminal	15
2.1. Hemodiálise.....	16
2.2. Hemodiafiltração.....	16
2.3. Transplante renal.....	16
3. Complicações da doença renal crónica	17
3.1. Envelhecimento precoce na doença renal crónica terminal	17
3.2. Anemia	19
3.3. Resposta inflamatória	21
3.4. Doença cardiovascular	22
3.5. Depressão	24
3.5.1 Instrumentos de avaliação da sintomatologia depressiva	27
3.6. Fragilidade.....	43
3.6.1. Instrumentos de avaliação da fragilidade	55
3.6.2. Fragilidade e doença renal crónica	64
3.7. Adesão aos planos terapêuticos.....	72
3.7.1 Instrumentos genéricos de avaliação da adesão utilizados no doente renal	76
3.7.2 Instrumentos específicos de avaliação da adesão na doença renal crónica	81

3.7.3	Marcadores clínicos e laboratoriais utilizados na avaliação da adesão no doente com doença renal crónica terminal	89
3.7.4	Outros instrumentos e métodos de avaliação da adesão no doentes com doença renal crónica terminal	91
3.7.5	Adesão aos planos terapêuticos na doença renal crónica	93
IV.	MATERIAL E MÉTODOS.....	99
4.	Tipo de estudo.....	99
5.	População e amostra.....	99
6.	Instrumento utilizado e procedimentos para a recolha de dados	100
7.	Procedimentos gerais.....	103
8.	Estratégias de análise	104
V.	TRABALHO EMPÍRICO	109
9.	<i>Depression in Late-Life patients with end-stage renal disease under online-haemodiafiltration is associated with low social support, muscular mass and creatinine serum levels (Amado, Poveda, Ferreira, Miranda, & Teixeira, 2016).....</i>	110
10.	<i>Frailty in end-stage renal disease patients under dialysis and its association with clinical and biochemical markers (Poveda et al., 2017).....</i>	116
11.	<i>End-stage renal disease adherence questionnaire: translation and validation to the portuguese language (Poveda et al., 2016).....</i>	122
VI.	DISCUSSÃO	129
VII.	CONCLUSÃO	143
VIII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	145

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Prognóstico do risco da DRC segundo a categorização da taxa de filtração glomerular	13
Tabela 2. Prognóstico do risco da DRC segundo a categorização da albuminúria.....	14
Tabela 3. Prognóstico do risco da DRC segundo a categorização da albuminúria e a taxa de filtração glomerular.....	15
Tabela 4. Estudos sobre sintomatologia depressiva no doente renal.....	38
Tabela 5. Estudos sobre fragilidade no doente renal	67
Tabela 6. Estudos sobre adesão no doente renal	94
Tabela 7. Indicadores utilizados nos artigos publicados neste estudo	106

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases do processo de adesão aos planos terapêuticos.....	4
Figura 2. Equação da modificação dietética na doença renal, para cálculo da Taxa de Filtração Glomerular.....	12
Figura 3. Modelo do Fenótipo de Fragilidade de Fried.....	45
Figura 4. Modelo dinâmico de Fragilidade de Rockwood.....	47
Figura 5. Modelo Integral de Fragilidade de Gobbens.....	52
Figura 6. Representação esquemática de doença e síndrome.....	54
Figura 7. Modelo conceptual sobre os fatores de risco e síndromes geriátricas.....	55
Figura 8. Fatores associados ao estado de fragilidade no doente em diálise.....	65
Figura 9. Processo de adesão à medicação e gestão da adesão.....	73
Figura 10. Modelo conceitual e terminologia de adesão à terapia farmacológica para métodos com dados eletrónicos.....	75
Figura 11. Modelo conceitual e terminologia de persistência à terapia farmacológica para métodos com dados eletrónicos.....	76
Figura 12. Esquema representativo dos fatores associados às problemáticas de saúde no doente em diálise.....	130

QUADROS

Quadro 1. Versão Portuguesa da Subescala de Depressão da <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	28
Quadro 2. Versão Portuguesa do <i>Patient Health Questionnaire-9</i>	29
Quadro 3. Versão Portuguesa do <i>Beck Depression Inventory</i>	33
Quadro 4. Versão Portuguesa da versão curta da <i>Geriatric Depression Scale</i>	36
Quadro 5. Indicadores dos componentes de fragilidade	44
Quadro 6. Parâmetros utilizados para definir o Índice de Fragilidade	48
Quadro 7. Avaliação de fragilidade de Raphael	49
Quadro 8. Domínios do <i>Tilburg Frail Indicator</i>	53
Quadro 9. Critérios utilizados para definir o Fenótipo de Fragilidade	57
Quadro 10. Categorias da Escala Clínica de Fragilidade	58
Quadro 11. Componentes da escala FRAIL.....	60
Quadro 12. Domínios da Escala de Fragilidade de Edmonton	61
Quadro 13. Domínios do Indicador de Fragilidade de Groningen.....	62
Quadro 14. Domínios do <i>Kihon Checklist</i>	63
Quadro 15. Versão portuguesa da escala de adesão à medicação	78
Quadro 16. Medida de adesão aos tratamentos	79
Quadro 17. Versão Portuguesa do questionário de adesão terapêutica para doentes renais terminais e o sistema de cotação	82
Quadro 18. Modelo ajustado de avaliação de fragilidade	105

I. INTRODUÇÃO

Atualmente, a nível mundial, tem-se observado um aumento da esperança de vida e uma diminuição sustentada das taxas da fecundidade, o que se reflete no envelhecimento da população. Globalmente, em 2017, o número de pessoas com mais de 60 anos era de 962 milhões, prevendo-se que em 2050 atinja os 2,1 milhares de milhões (Departament of Economic and Social Affairs [DESA], 2017). Na Europa, 25% da população tem já mais de 60 anos de idade e prevê-se que em 2050 esta percentagem atinja os 35% (DESA, 2017). O aumento da esperança de vida da população está associado a diferentes factores; entre os mais importantes estão as iniciativas relacionadas com a promoção da saúde pública, que têm vindo a incentivar mudanças no estilo de vida, a melhoria das condições higieno-dietéticas e o aumento da facilidade de acesso ao sistema de saúde. Adicionalmente, os avanços tecnológicos e os procedimentos médicos têm resultado numa diminuição da mortalidade e no aumento da longevidade, particularmente em indivíduos com doenças não transmissíveis (DNT) “*World Health Organization*” (WHO) (World Health Organization [WHO], 2015).

Este aumento da esperança de vida permite às pessoas mais velhas saudáveis aproveitarem os anos de vida adicionais e realizar as atividades que tinham pendentes, dedicarem-se a passatempos ou à família, inclusivamente retomar os estudos ou iniciar novas carreiras. Contudo, nem todas as pessoas mais velhas conservam um estado de saúde que lhes permita manterem-se socialmente ativas, pois algumas enfrentam novas dificuldades devido às DNT e aos problemas relacionados com o envelhecimento. Entre os fatores de risco associados ao desenvolvimento de DNT estão o consumo de tabaco e álcool, dieta não saudável e pouca atividade física, que estão relacionados com o excesso de peso, e aumento da tensão arterial (TA) e dos níveis de colesterol.

Dentro do grupo das DNT, estão as doenças cardiovasculares (DCV), a diabetes, as doenças respiratórias crónicas (DPC) e o cancro. A nível mundial, as DNT são responsáveis por 70% da morte de pessoas com idades entre os 30 e 70 anos. No ano de 2016, as DNT representaram 18% de risco de morte prematura. Em Portugal, em 2015, 86% das causas de morte entre os 30 e os 70 anos foram por DNT e o risco de morte prematura por DNT foi de 11,1% (WHO, 2017, 2018).

Para além das DNT que afetam a população idosa, podemos encontrar outros problemas relacionados com o envelhecimento, nomeadamente fragilidade, depressão e

polimedicação, que estão associados à diminuição na adesão e/ou ao abandono do tratamento, do que resulta o aumento das complicações associadas às DNT.

A fragilidade está associada ao declínio das funções físicas e cognitivas, o qual, sem uma intervenção atempada, tem tendência a aumentar com o passar dos anos, devido à acumulação de alterações fisiológicas que vão afetando os diferentes aparelhos e sistemas do organismo. É uma condição que limita a capacidade de realizar as atividades básicas e instrumentais da vida diária, o que tem como consequência a incapacidade de satisfazer as necessidades básicas e, por sua vez, causa a diminuição da qualidade de vida, o aumento do risco de quedas, hospitalização, incapacidade, institucionalização e morte (Fried et al., 2001).

Num estudo internacional sobre a fragilidade, com informação obtida da base de dados *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* (SHARE), no qual participaram pessoas com mais de 50 anos de 15 países europeus, foram analisados 50.351 indivíduos não institucionalizados. Os resultados deste estudo demonstram que 5,45% dos indivíduos do sexo feminino eram frágeis, 16,47% pré-frágeis e 19,63% apresentavam limitações severas; nos indivíduos do sexo masculino, estas percentagens foram de 2,15%, 7,42% e 16,30%, respetivamente. No mesmo estudo, Portugal foi analisado autonomamente, tendo-se verificado que 8,12% dos indivíduos do sexo feminino eram frágeis, 28,85% pré-frágeis e 21,50% apresentavam limitações severas; nos indivíduos do sexo masculino, estas percentagens foram de 3,26%, 11,25%, e 13,58%, respetivamente (Romero-Ortuno, Fouweather, & Jagger, 2013).

A fragilidade é uma síndrome geriátrica frequente nas pessoas idosas, sobretudo em idades muito avançadas, que aumenta o risco de morte (Kane, Shamliyan, Talley, & Pacala, 2012). A identificação precoce da fragilidade permite a implementação de intervenções para diminuir e/ou mitigar a fragilidade, reduzindo assim o risco de institucionalização, hospitalização e morte. Algumas DNT apresentam sintomatologia semelhante às manifestações de fragilidade, entre as quais a doença renal crónica (DRC), uma doença muito complexa e que altera várias funções fisiológicas do organismo. Esta patologia tem como principais fatores de risco a diabetes e a hipertensão arterial (HTA) nas pessoas idosas e o seu diagnóstico é efetuado através da deteção da diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e do aumento da taxa de excreção da albumina (TEA), o que reflete a diminuição da função renal.

Para detetar alterações nos valores de TFG e TEA e atuar precocemente, os doentes com DRC são monitorizados periodicamente, permitindo aos profissionais de saúde tomar as melhores decisões clínicas para preservar a função renal e, se possível,

prevenir a sua evolução para doença renal crónica terminal (DRCT) (Levin et al., 2013). É importante destacar que existe uma diminuição normal da função renal associada ao processo de envelhecimento caracterizada pela diminuição da função renal, mas sem albuminúria (Wouters, O'Donoghue, Ritchie, Kanavos, & Narva, 2015).

Com o processo de envelhecimento, podem aparecer outras condições comuns, nomeadamente a depressão, que é subestimada e pouco avaliada por rotina. Esta patologia tem como principais sintomas a tristeza, alterações de humor e sensação de vazio.

Nos doentes com DRCT, a sintomatologia depressiva pode ser associada a outras condições médicas ou à toma de fármacos, principalmente os que atuam sobre o sistema nervoso central. Os tipos de depressão encontram-se descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (American Psychiatric Association [APA], 2013).

Sendo a população com DRCT maioritariamente idosa, uma grande parte apresenta outras comorbilidades, pelo que são doentes com elevado número de fármacos prescritos e regimes terapêuticos complexos.

Embora os idosos sejam mais aderentes à medicação do que os mais novos, existem fatores associados à não adesão, nomeadamente dificuldades físicas, cognitivas e psicológicas, que dificultam a toma da medicação (Figueiredo et al., 2016).

Presentemente, o termo polimedicação é usado para definir a toma de vários medicamentos, mas o número de medicamentos a partir do qual se considera a polimedicação varia segundo os autores. Além disso, este termo também é utilizado para definir a prescrição de medicamentos desnecessários (Gnjidic et al., 2012; Munger, 2010). A não toma de pelo menos 80% das doses de fármacos ou excesso dos mesmos sem respeitar a prescrição médica estão catalogados como não adesão terapêutica. Adicionalmente, é sabido que a não adesão, ou abandono dos tratamentos, aumenta com o passar do tempo e se torna naquilo a que chamamos diminuição da persistência (Nieuwlaet et al., 2014) (Figura 1).

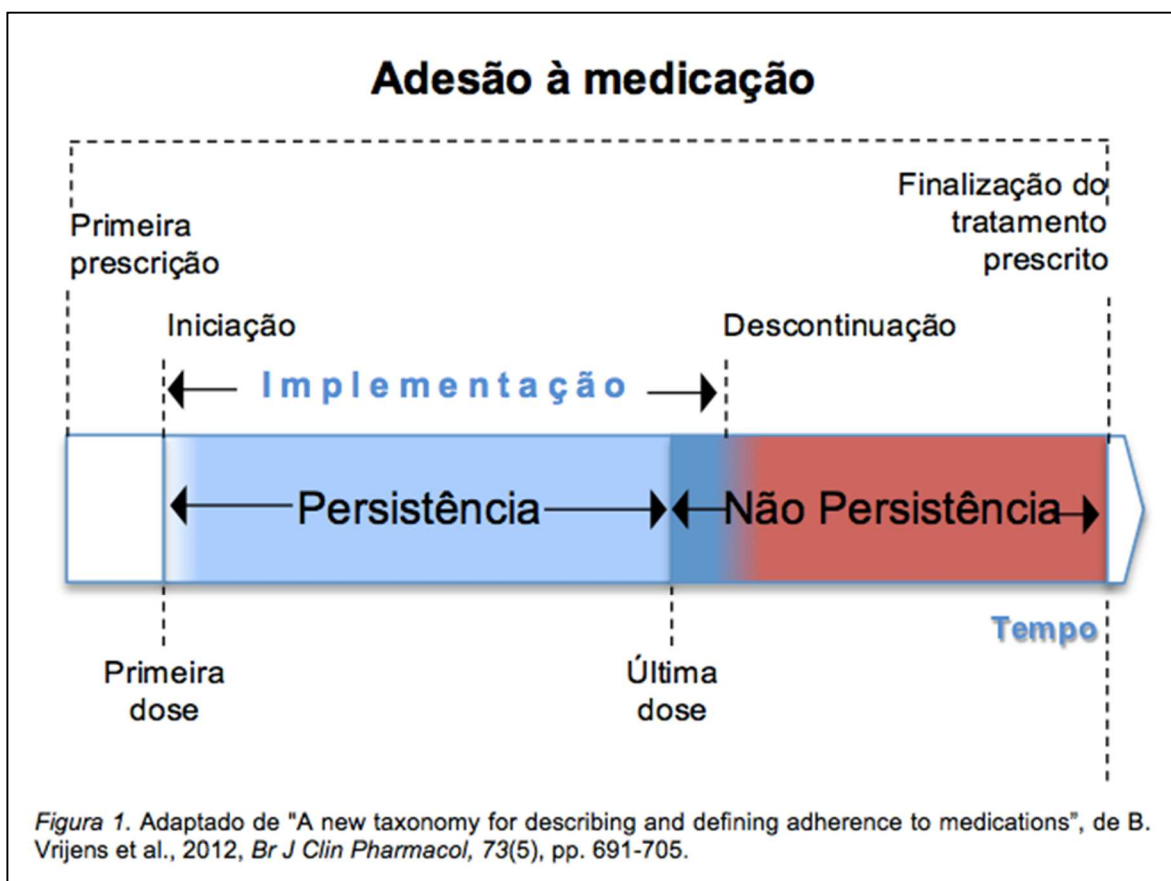


Figura 1. Fases do processo de adesão aos planos terapêuticos.

Os doentes com DRCT em diálise são polimedicados, pois necessitam de tomar inúmeros medicamentos para tratar as diferentes comorbidades, entre as quais enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, nefropatia e retinopatia (Munger, 2010), que acrescem aos tratamentos da própria DRCT. Consequentemente, o tratamento dos doentes com DRCT consiste numa terapia complexa que compreende entre 10-12 fármacos diferentes, com carga diária de comprimidos entre 17-25 doses (Chiu et al., 2009; Neri et al., 2011), o que acaba por originar, de igual forma, a diminuição da adesão e da persistência (George, Phun, Bailey, Kong, & Stewart, 2004).

No doente renal crónico em diálise, a fragilidade, a depressão e a polimedicação associam-se à diminuição na adesão e persistência aos planos terapêuticos, como sessões de diálise, tratamento farmacológico, regime alimentar e restrições de líquidos, o que reduz o sucesso do tratamento e compromete o estado de saúde, diminuindo a qualidade de vida e aumentando o risco de hospitalizações e morte.

Face ao exposto, consideramos que tal como se realizam avaliações analíticas periódicas para determinar o estado clínico dos DRC e controlar a evolução da doença, é

também muito importante avaliar os aspetos psicossociais dos doentes em diálise, nomeadamente a fragilidade, a depressão, e avaliar o grau de adesão aos planos terapêuticos, considerando que estes fatores estão relacionados com o sucesso da terapia para substituição da função renal (TSR) e que não são alvos de avaliação por rotina, o que limita as possibilidades de intervenção precoce e de prevenção das complicações.

II. OBJETIVOS

Como referimos previamente, a gestão do doente renal crónico em diálise é um desafio, uma vez que estes doentes apresentam algumas problemáticas específicas da doença renal que se associam a problemáticas próprias da população envelhecida. A média de idades dos doentes que iniciam diálise está a aumentar e uma proporção considerável de doentes em diálise tem mais de 75 anos de idade.

Em termos de problemáticas de saúde do doente em diálise, estudamos as questões relacionadas com a adesão aos planos terapêuticos, que inclui a adesão à medicação, às recomendações de restrição de líquidos e dietéticas, assim como às próprias sessões de diálise, fragilidade e sintomatologia depressiva, dado tratarem-se de problemáticas emergentes no tratamento dos doentes crónicos em relação às quais existia pouca evidência nos doentes em diálise.

Os doentes em diálise apresentaram uma prevalência elevada de sintomatologia depressiva, que tem vindo a ser associada a qualidade de vida reduzida, baixa adesão aos planos terapêuticos (incluindo adesão à medicação), a sessões de diálise prescritas, recomendações dietéticas e restrição da ingestão de líquidos, bem como ao aumento da morbilidade e mortalidade em comparação com a população em geral. No entanto, existe alguma controvérsia sobre se a sintomatologia depressiva é apenas um marcador do aumento das comorbilidades associadas e da gravidade da doença ou se tem um papel causal direto nos maus resultados obtidos em termos de saúde. Neste trabalho, avaliou-se a prevalência da depressão num grupo de doentes renais em hemodiafiltração on-line (OL-HDF) com base na *Geriatric Depression Scale* (GDS), assim como as variáveis associadas.

Os resultados foram publicados no artigo 1: “*Depression in Late-Life patients with End-Stage Renal Disease under Online-Haemodiafiltration is Associated with Low Social Support, Muscular Mass and Creatinine Serum Levels*”.

Com o aumento da longevidade, tem-se verificado um aumento significativo do número de doentes em diálise, tendo estes doentes cada vez mais idade. A síndrome da fragilidade é uma condição comum na população idosa e trata-se de um forte preditor de qualidade de vida reduzida, morbilidade e mortalidade. Vários são os fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da fragilidade nos doentes em diálise, como distúrbios metabólicos, aumento do processo inflamatório e oxidativo associado, infeções, doenças

periodontais e qualidade da água, entre outras. Existem já alguns trabalhos que avaliaram a fragilidade no doente em diálise; contudo, a maioria dos estudos foram efetuados no contexto da hemodiálise (HD) convencional. Por conseguinte, avaliamos a prevalência da fragilidade e a sua associação a variáveis sociodemográficas, e marcadores clínicos e laboratoriais nos doentes em OL-HDF.

Os resultados foram publicados no artigo 2: *“Frailty in End-Stage Renal Disease Patients under Dialysis and Its Association with Clinical and Biochemical Markers”*.

A não adesão aos planos terapêuticos é reconhecida como um problema importante nos doentes em diálise, uma vez que tem sido associada ao aumento da morbilidade e mortalidade, resultando em custos desproporcionalmente elevados. O sucesso da TSR depende da adesão dos doentes aos diferentes aspetos da estratégia terapêutica, entre os quais, um regime medicamentoso complexo, com uma ampla variedade de tipos e doses de medicamentos, várias sessões de diálise prescritas com diferentes durações, recomendações dietéticas e restrições de ingestão de líquidos. Atendendo a que não existiam ferramentas em português para avaliar o grau de adesão aos diferentes aspetos do plano terapêutico, traduzimos, adaptamos culturalmente e validamos o questionário *“End Stage Renal Disease Adherence Questionnaire”* (ESRD-AQ). Adicionalmente, avaliamos ainda a prevalência da não adesão, assim como marcadores biológicos e bioquímicos associados à não adesão aos diferentes aspetos do plano terapêutico.

Os resultados foram publicados no artigo 3: *“End-stage renal disease adherence questionnaire: translation and validation to the portuguese language”*.

Neste trabalho, começaremos por rever brevemente o que define a DRC, (cap 1) respetiva terapêutica (cap 2) e complicações decorrentes (cap 3), metodologia (cap 4 a 8), prosseguindo com a apresentação de estudos específicos sobre a depressão (cap 9) e a fragilidade em doentes com DRCT (cap 10). Na sequência da nossa preocupação com a adesão à terapêutica por parte destes doentes, apresentaremos ainda um estudo em que foi feita a validação para a população portuguesa de um instrumento de medição da adesão terapêutica dos doentes em diálise *“Portuguese versión of End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire”* (PESRD-AQ) (cap 11). Por último, terminaremos com uma discussão geral sobre os desafios que se colocam no âmbito dos cuidados aos doentes idosos com DRC, abrindo novas perspetivas sobre os serviços e intervenções necessários para melhorar a qualidade de vida dos mesmos.

III. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

1. Doença renal crónica

1.1. Definição

Os rins desempenham importantes funções no organismo, como a função excretória, endócrina e metabólica. A função excretória permite depurar o organismo dos produtos tóxicos exógenos, dos metabolitos de medicamentos e dos produtos finais do metabolismo diário, como o ácido úrico, a ureia e a creatinina. A excreção renal realiza-se mediante a filtração do sangue ao nível dos glomérulos renais, estruturas que fazem parte dos nefrónios, num processo conhecido como filtração glomerular.

Num indivíduo com funcionamento renal normal, estimam-se valores de TFG entre 115-125 ml por minuto. Quando diminui a função excretória renal, a TFG também diminui. Uma TFG inferior a 60 ml por minuto, mantida num período superior a três meses, é considerada um dos critérios de diagnóstico de DRC.

As funções endócrina e metabólica ficam igualmente alteradas na DRC, nomeadamente: (i) a produção de renina diminui, o que, consequentemente, faz diminuir a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e alterar a regulação da excreção do sódio (Na), o que, por sua vez, afeta a autorregulação do fluxo sanguíneo renal e a eliminação do excesso de potássio do organismo; (ii) a síntese renal de eritropoietina diminui e altera a produção normal de eritrócitos, tendo como consequência a anemia crónica; (iii) a ativação da vitamina D diminui, afetando a regulação da hormona da paratiróide, o que resulta na alteração da reabsorção do cálcio nos ossos; além disso, (iv) o metabolismo do cálcio e do fósforo fica também alterado, contribuindo para o desenvolvimento de doenças do sistema osteo-esquelético; e (v) a regulação do pH é afetada, o que produz mudanças no equilíbrio ácido-base do organismo.

As alterações nas funções renais endócrina e metabólica estão na base de patologias que afetam vários aparelhos e sistemas do organismo e, consequentemente, o estado de saúde geral dos doentes renais crónicos. Perante o exposto, é globalmente aceite a definição de DRC como a perda da função renal de forma progressiva, com uma TFG de 60 ml por minuto mantida por um período superior a três meses, e que afeta o estado de saúde geral dos indivíduos (Levin et al., 2013).

1.2. Etiologia

A etiologia da DRC é diferente segundo o grupo etário dos doentes. Assim sendo, nas pessoas idosas, a causa mais comum da DRC é a nefropatia diabética (ND), uma das complicações da diabetes em doentes com outros fatores de risco associados, nomeadamente: TA alta, obesidade, dislipidemias, stresse oxidativo, processos inflamatórios subclínicos, tempo de evolução da diabetes e idade avançada. É importante destacar que alguns destes fatores de risco são controláveis com tratamento farmacológico adequado ou com modificações no estilo de vida. No entanto, não é possível controlar fatores como o tempo de evolução da diabetes e a idade dos doentes, pois resultam da melhoria das condições de acesso aos cuidados de saúde e ao aumento da esperança de vida nos países desenvolvidos ou em vias de desenvolvimento. Adicionalmente, nos doentes com ND, existe um risco elevado de morbilidade e de mortalidade por doença cardiovascular. Com o objetivo de evitar a progressão da diabetes para a ND, são recomendados controlos analíticos periódicos para detetar precocemente os primeiros sinais de deterioração da função renal, como, por exemplo, valores superiores a 30 mg/g de albuminúria. Por conseguinte, devem controlar-se os valores de hemoglobina glicosilada, uma vez que permitem avaliar os níveis de glicemia dos últimos três meses e ajustar a dose dos hipoglicemiantes. Nos doentes diabéticos com outras patologias, tais como TA elevada ou dislipidemias, que se mantêm controlados com tratamento farmacológico, o aumento da albuminúria e a redução da TFG são atrasadas (Tziomalos & Athyros, 2015).

A segunda causa da DRC nos doentes idosos é a HTA. Neste sentido, existem estudos que comparam os resultados de um controlo intensivo da TA, mantendo-a em valores inferiores a 130/80 mmHg, com os resultados que mantêm a TA em valores até 140/90 mmHg, para a prevenção das complicações da doença renal em doentes não diabéticos. Nestes estudos, tem-se verificado que existem benefícios num controlo mais intensivo dos valores da TA, em doentes caucasianos e asiáticos, e em doentes com valores de proteinúria superiores a 1g/dl. Nestes casos, a TFG diminui mais lentamente e o desenvolvimento da DRCT é atrasado (Tsai et al., 2017).

Numa menor percentagem, as doenças reno-vasculares e pielonefrites estão na origem da DRC nos idosos.

Nos doentes mais novos, o desenvolvimento da DRC está associado a outras causas, sendo a causa principal a doença dos rins policísticos (DRP), uma doença autossómica dominante, provocada por mutações nos genes *DRP1* ou *DRP2*, e que afeta

a produção de proteínas ao nível dos cílios renais, estando na origem da formação de quistos que aumentam progressivamente de tamanho até deformar a estrutura normal dos rins. As mutações no gene *DRP1* estão associadas a uma maior frequência e a uma mais rápida evolução para a DRC, ocorrendo por volta dos 58 anos de idade. No entanto, existem preditores associados a uma evolução mais rápida, nomeadamente o aumento rápido do volume dos rins na infância, HTA antes dos 18 anos, evolução para o estágio 3 da DRC em doentes com idade inferior a 40 anos e outras comorbilidades associadas à DRP (Schrier et al., 2014).

Além da DRP, as glomerulonefrites do tipo não diferenciado histologicamente e as nefropatias por imunoglobulina A têm sido igualmente associadas ao desenvolvimento da DRC em pessoas mais jovens (Haynes et al., 2014).

1.3. Prevalência

O aumento da esperança de vida, a prevalência da obesidade, diabetes e HTA são considerados fatores preditores da DRCT, sendo, consequentemente, associados ao aumento da morbilidade e mortalidade, por esta causa, a nível mundial. A diálise e o transplante renal (TR) são as únicas opções de TSR, que permitem salvar a vida destes doentes, embora o seu custo seja muito elevado.

No ano de 2010, a nível mundial, o número de pessoas que receberam TSR foi de 2.618 milhões e estima-se que esta prevalência aumente para 5.439 milhões em 2030. Previsivelmente, este aumento será mais acentuado na Ásia e África, seguido da América Latina e das Caraíbas (Liyanage et al., 2015).

Em Portugal, no ano de 2016, a prevalência de doentes em TSR foi de 19.700, com uma média de 66,94 anos de idade, tendo 11.738 sido tratados com HD, 720 com diálise peritoneal (DP) e tendo 7.242 doentes recebido TR. A incidência no ano de 2016 para a HD foi de 2.166, para a DP 215 e para o TR 25 doentes, somando um total de 2.406 doentes que foram encaminhados para as TSR, dos quais 62,3% tinham idades superiores a 65 anos. Além disso, em Portugal, a diabetes continua a ser a primeira causa do estágio V da DRC, seguida da HTA (Macário, 2016).

1.4. Diagnóstico

Nos DRC com fatores de risco previamente identificados, nomeadamente, diabetes, HTA ou obesidade, a função renal deverá ser monitorizada anualmente, com o

objetivo de detetar precocemente a sua progressão e, se possível, prevenir uma evolução para DRCT (Levin et al., 2013).

Os métodos de diagnóstico mais comuns utilizados para avaliar a função renal são a avaliação da TFG e da albuminúria. A TFG mantém-se entre 115-125 ml por minuto numa pessoa com função renal normal. Tendo em consideração os valores do declínio da TFG, é possível classificar a DRC nos seus diferentes estádios. Assim sendo, valores inferiores a 60 ml/min/1,73 m², mantidos durante um período de três meses ou mais, são considerados como um dos critérios de diagnóstico da DRC (Levin et al., 2013). Além disso, a determinação da albumina na urina, por ser a proteína de menor tamanho que circula no plasma sanguíneo, permite avaliar a permeabilidade do sistema túbulo-intersticial renal, sendo os valores superiores a 30 mg/dia considerados indicativos de microalbuminúria e os valores entre 30 e 150 mg//dia indicativos de proteinúria.

Para calcular a TFG de forma direta, dado que a creatinina não é reabsorvida ao nível do sistema túbulo-intersticial renal, é efetuada colheita de amostra de urina de 24 horas e de uma amostra de sangue. Posteriormente, são analisados os valores da concentração da creatinina que permaneceu no sangue e da creatinina que foi eliminada na urina. Devido à dificuldade de colheita da urina de 24 horas através deste método direto, atualmente são utilizadas equações que permitem uma estimativa da TFG com uma só colheita de sangue. Destaca-se a equação da modificação dietética na doença renal, que utiliza os valores da concentração de creatinina sérica, características sociodemográficas como a idade, género e etnia, para além de valores da concentração sérica de albumina e de nitrogénio ureico (Levey et al., 1999) (Figura 2).

$$\text{TFG} = 170 \times [\text{P}_{\text{cr}}]^{-0,999} \times [\text{idade}]^{-0,176} \times [0,752 \text{ no sexo feminino}] \\ \times [1,180 \text{ doente de raça negra}] \times [\text{SUN}]^{-0,170} \times [\text{Alb}]^{+0,318}$$

Figura 2. TFG = taxa de filtração glomerular; P_{cr}, = concentração de creatinina sérica (mg/dl); SUN = concentração sérica de nitrogénio ureico (mg/dl); Alb = concentração sérica de albumina. Adaptado de “A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation”, de A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers, D. Roth, 1999, *Ann Intern Med*, 130(6), pp. 461-470.

Figura 2. Equação da modificação dietética na doença renal, para cálculo da Taxa de Filtração Glomerular

1.5. Categorização da doença renal crónica

Quando as alterações na estrutura e/ou função renal ocorrem abruptamente e mantêm-se por um período inferior a três meses, estamos na presença da doença renal aguda. Na DRC, estas alterações persistem durante três ou mais meses e a evolução pode ser rápida, com um declínio igual ou superior a 5 ml/min/1,73 m²/ano, ou lenta, podendo demorar décadas até que a insuficiência renal (IR) se instale.

Para realizar o diagnóstico da DRC, são utilizados três parâmetros: o valor da TFG, que deve ser reduzido, o valor de albuminúria, que deve ser elevado e as alterações no estado geral de saúde. Estas alterações podem manifestar-se como resultado de complicações cardiovasculares, endócrinas, metabólicas, toxicidade medicamentosa, aumento da susceptibilidade a infeções, fragilidade ou declínio cognitivo e, em alguns casos, pela identificação morfo-patológica ou de presunção de doença sistémica associada à DRC.

É, portanto, possível estabelecer o prognóstico da DRC segundo a categorização dos valores da TFG em: G1 com TFG maior ou igual a 90 ml/min/1,73m², considerada normal ou elevada; G2 com TFG 60-89 ml/min/1,73 m², considerada ligeiramente reduzida; G3a com TFG 45-59 ml/min/1,73 m², considerada de leve a moderadamente reduzida; G3b com TFG 30-44 ml/min/1,73 m², considerada de moderada a severamente reduzida; G4 com TFG 15-29 ml/min/1,73 m², considerada severamente reduzida; e G5 com TFG <15 ml/min/1,73 m², considerada IR (Tabela 1).

Tabela 1. Prognóstico do risco da DRC segundo a categorização da taxa de filtração glomerular

TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR		
G1	Normal ou elevada	≥90 ml/min/1,73 m ²
G2	Ligeiramente reduzida	60-89 ml/min/1,73 m ²
G3a	Ligeira a moderadamente reduzida	45-59 ml/min/1,73 m ²
G3b	Moderada a severamente reduzida	30-44 ml/min/1,73 m ²
G4	Severamente reduzida	15-29 ml/min/1,73 m ²
G5	Insuficiência renal reduzida	<15 ml/min/1,73 m ²

Nota. Verde = risco baixo; amarelo = risco moderadamente elevado; laranja = risco elevado; vermelho = risco muito elevado. Adaptado de “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”, de A. Levin et al., 2013, *Kidney International Supplements*, 3(1), pp. 1-150.

O prognóstico de risco da DRC pode igualmente definir-se segundo a categorização da albuminúria: “A1 - TEA <30 mg/24 horas ou razão albumina/creatinina (RAC) <30 mg/g” são considerados com risco normal a moderadamente elevado; “A2 - TEA 30-300 mg/24 horas ou RAC 30-300 mg/g” são considerados com risco moderadamente elevado; e “A3 - TEA >300 mg/24 horas ou RAC >300 mg/g” são considerados com risco severamente elevado (Levin et al., 2013) (Tabela 2).

Tabela 2. Prognóstico do risco da DRC segundo a categorização da albuminúria

ALBUMINÚRIA		
A1	Normal ou moderadamente elevada	<30 mg/24 horas RAC <30 mg/g
A2	Moderadamente elevada	30-300 mg/24 horas RAC 30-300 mg/g
A3	Severamente elevada	>300 mg/24 horas RAC >300 mg/g

Nota. Verde = risco baixo; amarelo = risco moderadamente aumentado; laranja = risco alto. Adaptado de “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”, de A. Levin et al., 2013, *Kidney International Supplements*, 3(1), pp. 1-150.

Consequentemente, os indivíduos com DRC, é importante monitorizar tanto os valores da TFG como os da albuminúria. Assim sendo, estes parâmetros são importantes na decisão clínica, nomeadamente, na frequência com que os doentes devem ser monitorizados (Tabela 3).

Nas pessoas idosas, é necessário diferenciar a DRC da diminuição normal da função renal associada ao processo normal de envelhecimento caracterizado pela diminuição da função renal, sem albuminúria significativa (Wouters et al., 2015).

Tabela 3. Prognóstico do risco da DRC segundo a categorização da albuminúria e a taxa de filtração glomerular

				CATEGORIZAÇÃO DA ALBUMINÚRIA		
				A1	A2	A3
				Normal ou moderadamente elevada	Moderadamente elevada	Severamente elevada
				<30 mg/24 horas RAC <30 mg/g	30-300 mg/24 horas RAC 30 - 300 mg/g	>300 mg/24 horas RAC >300 mg/g
CATEGORIZAÇÃO DA TFG	1	Normal ou elevada	≥90 ml/min/1,73 m ²			
	2	Ligeiramente reduzida	60-89 ml/min/1,73 m ²			
	3a	Ligeira a moderadamente reduzida	45-59 ml/min/1,73 m ²			
	3b	Moderada a severamente reduzida	30-44 ml/min/1,73 m ²			
	4	Severamente reduzida	15-29 ml/min/1,73 m ²			
	5	Insuficiência renal	<15 ml/min/1,73 m ²			

Nota. Verde = risco baixo; amarelo = risco moderadamente aumentado; laranja = risco alto; vermelho = risco muito alto. Adaptado de “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”, de A. Levin et al., 2013, *Kidney International Supplements*, 3(1), pp. 1-150.

2. Terapêutica na doença renal crónica terminal

A DRCT tem como única alternativa para o prolongamento da vida as TSR. Das TSR atualmente utilizadas fazem parte a DP, HD e OL-HDF, as quais devem ser realizadas várias vezes por semana. Estes doentes podem ainda beneficiar do TR como solução definitiva da DRC.

As diferentes TSR têm vindo a ser continuamente estudadas e comparadas, com o objetivo de demonstrar as vantagens e as desvantagens de cada uma delas. Por conseguinte, existem estudos numerosos que comparam os diversos parâmetros bioquímicos, a qualidade de vida ou mesmo a mortalidade nos doentes que utilizam os diferentes métodos das TSR (Segall et al., 2017).

2.1. Hemodiálise

A HD é realizada mediante o processo de *clearance* difusivo. Esta técnica de suporte artificial da função renal foi utilizada pela primeira vez em seres humanos durante a guerra da Coreia no ano de 1950. Presentemente, é considerada uma terapia de rotina que tem como objetivo manter o equilíbrio entre os fluidos intracelulares e extracelulares, e purificar o sangue mediante a difusão dos solutos, por meio de membranas semipermeáveis. Além disso, também existe a movimentação da água segundo o gradiente osmótico. O processo de *clearance* difusivo é muito eficaz na remoção de solutos de pequeno tamanho, como a ureia e os iões, mas tem limitações na remoção de solutos de tamanho médio e líquidos (Fleming, 2011).

2.2. Hemodiafiltração

Esta técnica combina os processos de *clearance* difusivo utilizados na HD e de *clearance* convectivo. A hemodiafiltração tem a vantagem de remover uma maior quantidade de líquidos quando comparada com a HD tradicional. Isto é possível devido à combinação das duas técnicas, ou seja, utilização de membranas de alto fluxo e aplicação de um gradiente de pressão transmembranar, o que permite a remoção de solutos de maneira difusa e convetiva, resultando numa maior movimentação da água juntamente com os solutos e na remoção de moléculas mais pequenas ou de tamanho médio (Fleming, 2011; Jean, Hurot, Deleaval, Mayor, & Lorriaux, 2015).

2.3. Transplante renal

Merrill e Hamburger fizeram os primeiros TR com sucesso em 1958, entre dadores e doentes com DRCT que eram irmãos gémeos, utilizando uma técnica cirúrgica proposta por Kuss. Posteriormente, foram realizados transplantes entre pessoas não pertencentes à mesma família, tendo-se obtido bons resultados com a sobrevivência a

longo prazo do transplante e demonstrado não ser necessário existir uma relação familiar entre o dador e o recetor para o sucesso deste tipo de transplante (Kuss, Legrain, Mathe, Nedey, & Camey, 1962).

Atualmente, o TR continua a ser a melhor solução para a recuperação da função renal, uma vez que reduz a mortalidade e os eventos cardiovasculares, e aumenta a qualidade de vida, sendo mais eficaz e económico do que outras TSR. O sucesso do TR nestes doentes deve-se sobretudo ao uso de imunossuppressores muito potentes, ao melhor controlo clínico das comorbilidades e a uma seleção mais cuidada dos recetores do TR (Tonelli et al., 2011). No entanto, o TR está condicionado pela falta de órgãos disponíveis para doação, o que aumenta o número de doentes com DRCT em lista de espera (LaPointe Rudow et al., 2015).

3. Complicações da doença renal crónica

A DRCT é uma patologia de grande complexidade e com várias complicações, tais como lesões cardiovasculares, alterações neuroendócrinas e neuropatológicas, sobretudo associadas a patologias relacionadas com o desenvolvimento da DRCT (Chudiak, Jankowska-Polańska, & Uchmanowicz, 2017; Holt et al., 2014; Sullivan et al., 2012), a que se juntam as complicações resultantes da própria doença renal, tais como a anemia, as doenças osteo-esqueléticas e cardiovasculares (Isakova et al., 2017). Além disso, existem as complicações associadas à própria técnica usada na TSR, nomeadamente as infeções subclínicas que originam o processo inflamatório crónico e alterações no estado geral de saúde.

Neste sentido, considera-se que a DRC é uma condição que predispõe o organismo a um processo de envelhecimento precoce, dado que a sintomatologia das complicações derivadas da DRCT, os efeitos adversos da medicação e o impacto psicológico da DRCT estão associados ao declínio físico e cognitivo, piorando o estado de saúde, independentemente da idade. Por este motivo, as mudanças no estado de saúde que acontecem nos doentes com DRCT podem ser comparadas com as mudanças que acontecem durante o processo de envelhecimento.

3.1. Envelhecimento precoce na doença renal crónica terminal

O processo normal de envelhecimento está associado a alterações em todo o organismo. Assim sendo, a nível renal, podemos observar uma diminuição da função

renal, quer pela diminuição do fluxo renal, quer pelo processo de glomerulosclerose, refletindo-se na diminuição da TFG em aproximadamente $0,97 \pm 0,02$ ml/min/1,73 m² por ano nas pessoas saudáveis (Abdelhafiz, Brown, Bello, & El Nahas, 2010; Cohen et al., 2014).

O processo de envelhecimento também é evidenciado a nível celular, nomeadamente nos segmentos terminais dos cromossomas, denominados telómeros. Estes segmentos dos cromossomas têm sequências de ADN repetidas de entre 1500 a 15000 pares de bases do tipo TTAAGGG, com a função de proteger a estabilidade genética dos cromossomas. Durante cada ciclo de replicação celular, os telómeros sofrem um encurtamento e, como parte do processo de envelhecimento celular, as sequências de pares de bases diminuem em 14,5 – 20 pares de bases por ano até impossibilitar a replicação celular. Este processo é conhecido por senescência dos telómeros (Weischer et al., 2012).

No processo de replicação celular, intervém também um mecanismo de resposta celular, que é acionado no caso de alguma rutura das cadeias de dupla hélice de ADN e as repara. É este mesmo mecanismo que deteta a presença dos telómeros senescentes e ativa os mecanismos de senescência ou morte celular.

Consequentemente, o processo da senescência celular não faz apenas parte do processo de envelhecimento, mas é também considerado como um mecanismo supressor de tumores, atendendo a que evita que as células comprometidas na sua estabilidade genética mediada pelos telómeros se convertam em células imortais e degenerem em células tumorais (Ameh, Okpechi, Dandara, & Kengne, 2017; Moser & Nakamura, 2009).

Além dos estudos do envelhecimento ao nível celular, tem-se ainda vindo a desenvolver investigação que pretende associar o processo de encurtamento dos telómeros aos hábitos e ao estilo de vida das pessoas, nomeadamente ao consumo de tabaco e álcool, excesso de peso ou nível de atividade física. Um estudo realizado em 4576 pessoas num período de 10 anos não encontrou associação entre os hábitos/estilo de vida e o encurtamento dos telómeros e a senescência celular; paradoxalmente, demonstrou que o tamanho dos telómeros não só tem tendência a diminuir, como pode também aumentar com o passar dos anos, considerando-se um processo dinâmico (Weischer, Bojesen, & Nordestgaard, 2014). Neste sentido, têm-se realizado estudos que pretendem associar o tamanho dos telómeros ao risco de DCV e de morte (Ameh et al., 2017; Weischer et al., 2012).

Independentemente da idade, os DRC apresentam síndromes associadas ao envelhecimento, como resistência à insulina, fragilidade, declínio cognitivo e físico, assim como problemas associados a outras comorbidades, como a polimedicação e falta de adesão à terapêutica. Estes doentes apresentam também uma taxa de mortalidade elevada associada a doenças e complicações cardiovasculares. Consequentemente, a DRC pode ser considerada uma condição que predispõe ao envelhecimento precoce (Ameh et al., 2017; Jager et al., 2011; Mehrotra et al., 2013).

Os doentes renais estão expostos aos fatores mencionados, os quais têm origem ou resultam de complicações da DRC, juntamente com outros fatores relacionados com a TSR, como o contacto com as membranas da diálise, o aumento do stresse oxidativo e inflamatório associados ao tipo de acesso vascular, hiperfosfatemia e qualidade da água utilizada durante as sessões de diálise (Kaysen, 2009).

Existem estudos que associam o maior tamanho dos telómeros a uma maior sobrevivência dos DRC; por outro lado, o menor tamanho dos telómeros está ainda associado ao maior risco de DCV e à progressão mais rápida da nefropatia (Ameh et al., 2017; Mazidi et al., 2017).

3.2. Anemia

A anemia é um problema de saúde pública a nível mundial, sendo definida pela OMS como a concentração de hemoglobina inferior a 130 g/l nos homens adultos e inferior a 120 g/l nas mulheres não gestantes. A principal causa da anemia é o défice de ferro, representando 50% dos casos. Outras causas identificadas de anemia são as infeções agudas ou crónicas, como a malária, tuberculose ou VIH; patologias crónicas e tumores malignos; défice de micronutrientes, incluindo a vitamina A, B12, folatos; e as hemoglobinopatias (McLean, Cogswell, Egli, Wojdyla, & de Benoist, 2009; Stevens et al., 2013).

A maior fonte de ferro no organismo provém dos eritrócitos senescentes (20-25 mg), seguida da absorção diária da dieta alimentar (1-2 mg). A determinação da concentração de hemoglobina é o indicador laboratorial mais utilizado para diagnóstico de anemia. Na anemia ferropénica, para além da concentração de hemoglobina, é importante analisar a morfologia dos eritrócitos, que geralmente são microcíticos.

O ferro é determinante para algumas reações biológicas do organismo, como o transporte de oxigénio, a respiração celular e a síntese de ADN, sendo a sua quantidade

no organismo controlada pela hepcidina. Esta hormona produzida no fígado é responsável pela regulação do transporte do ferro no interior das células duodenais e pelo controlo dos níveis de ferroportina, tendo também um papel importante no armazenamento do ferro nos hepatócitos (Panwar & Gutierrez, 2016).

A deteção da causa de anemia é importante para o seu tratamento. Um dos parâmetros principais a avaliar são os valores de ferritina sérica, que representam a quantidade de ferro armazenada no sistema reticulo endotelial. Os seus valores normais variam entre 30 e 300 ng/ml nos homens e entre 15 e 250 ng/ml nas mulheres, estando estes valores alterados não só em indivíduos com anemia, mas também face a processos infecciosos, inflamatórios, doenças hepáticas e tumores malignos. Outro parâmetro importante na avaliação do metabolismo do ferro é a transferrina (Lankhorst & Wish, 2010).

O aumento dos níveis de hepcidina está associado ao sequestro hepático do ferro e ao bloqueio da sua absorção pelas células intestinais, resultando numa diminuição dos níveis de ferro disponíveis para a eritropoiese. Entre as causas da produção excessiva de hepcidina estão os processos inflamatórios exacerbados associados ao aumento do interferon γ e das interleucinas-1 e 6 que, por sua vez, está associado à anemia da doença crónica, incluindo a DRCT (Babitt & Lin, 2012; Kim, Kalantar-Zadeh, & Kopple, 2013; Panwar & Gutierrez, 2016).

A anemia é uma complicação comum nos doentes com DRCT, que resulta da diminuição de produção endógena de eritropoietina pelas células endoteliais dos capilares peritubulares renais, originando a anemia de tipo normocítica e normocrómica. Para além desta diminuição de produção de eritropoietina, existem outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da anemia, nomeadamente a redução da semivida dos eritrócitos, causada pela acumulação de toxinas urémicas no organismo, o aumento do stresse oxidativo e inflamatório, os défices de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, assim como outros fatores associados à técnica de diálise, como flebotomias frequentes e hemólise.

A incidência da anemia tem tendência a aumentar com a diminuição da TFG. Assim sendo, a maioria dos doentes em estágio 5 da DRC apresenta anemia, o que está associado ao aumento do número de hospitalizações, morbilidade cardiovascular, declínio físico e cognitivo (Babitt & Lin, 2012; Mikhail et al., 2017).

3.3. Resposta inflamatória

Em resposta aos processos inflamatórios, o organismo produz proteínas de fase aguda, nomeadamente a proteína C reativa (PCR) e interleucinas pró-inflamatórias. As principais alterações encontradas associadas ao aumento do processo inflamatório são a hipoalbuminemia, diminuição dos níveis de transferrina, aumento na contagem de neutrófilos, aumento da resistência à ação da eritropoietina, diminuição da creatinina pré-diálise e aumento da fragilidade (Kaysen, 2009).

Um aumento de PCR superior a 3 mg/l está associado a um maior risco de mortalidade por causa cardiovascular. Os doentes com DRCT em HD apresentam um processo inflamatório exacerbado, com valores médios de PCR de aproximadamente 8 mg/l. Este aumento é sobretudo devido a fatores associados ao processo de diálise, que atuam constantemente, originando inflamação: o tipo de acesso vascular, a utilização de cateteres venosos centrais; as dificuldades de punção em alguns doentes; os hematomas periprótese arteriovenosa; a duração da prótese; a presença de ADN bacteriano e fragmentos de endotoxinas no dialisado, os quais não atravessam as membranas, mas estimulam as células imunes circulantes (Poesen et al., 2015); soma-se ainda a endotoxemia que se tem observado nestes doentes, originada pela isquemia do epitélio intestinal, que permite a passagem de bactérias do intestino para a circulação sanguínea (McIntyre et al., 2011).

Estas infeções subclínicas mantêm de forma contínua o estado inflamatório exacerbado nestes doentes e aumentam o risco de infeções generalizadas no organismo, tais como a septicemia, ou de infeções graves localizadas, tais como endocardite, abscessos epidurais, êmbolos sépticos ou osteomielite (Achinger & Ayus, 2012; Coulliette & Arduino, 2013; McIntyre et al., 2011).

O estado inflamatório exacerbado tem, por sua vez, implicações para o doente com DRCT, como anorexia, resposta reduzida à terapia com eritropoietina, declínio da função renal residual, depleção das proteínas musculares, síndrome do túnel cárpico, aterosclerose, entre outras. Aliás, a inflamação crónica é, por si só, um fator de risco para as DCV e, como tal, associado ao aumento da morbimortalidade nos doentes com DRCT (den Hoedt et al., 2014; Mazairac et al., 2013).

3.4. Doença cardiovascular

A DCV é considerada a causa mais frequente de mortalidade nos doentes em diálise, sendo 10 a 20 vezes superior à da população em geral.

A HTA, diabetes mellitus, dislipidemias, tabagismo, obesidade e idade avançada são os principais fatores de risco da DCV na população em geral. Para além destes, os doentes com DRCT têm outros fatores de risco adicionais, entre os quais, problemas de nutrição, inflamação crónica, sobrecarga de líquidos, alteração dos níveis de potássio e cálcio, estado urémico prolongado (Achinger & Ayus, 2012; Bleyer, 2013; Coulliette & Arduino, 2013; McIntyre et al., 2011; Sousa-Martins et al., 2016). A acumulação destes fatores origina alterações cardiovasculares, que têm sido consideradas como síndrome cardiorrenal (Kingma, Simard, Rouleau, Drolet, & Simard, 2017). As principais mudanças acontecem a nível estrutural e funcional do sistema cardiovascular e são atribuídas ao estado urémico do doente com DRCT e às consequências das técnicas de TSR.

As principais causas de morte CV evidenciadas nos doentes com DRCT são morte súbita, síndrome coronária aguda (SCA), insuficiência cardíaca (IC) e fibrilhação auricular (Mavrakanas & Charytan, 2016).

A morte súbita pode ocorrer em indivíduos aparentemente estáveis por uma arritmia ventricular fatal, geralmente do tipo bradicardia ou assistólica e, em menor percentagem, por taquicardia, sendo esta muito comum e frequente nos doentes com DRCT, principalmente nos intervalos interdialíticos mais prolongados (Roy-Chaudhury et al., 2018). Neste sentido, um estudo detetou que 67% de 66 doentes em diálise monitorizados durante seis meses com um dispositivo de monitorização cardíaca contínua manifestaram 1678 eventos de arritmia ventricular (Roy-Chaudhury et al., 2018). Entre os fatores de risco associados a este tipo de arritmias estão a concentração $<2,5$ mmol/l de cálcio e <2 mmol/l de potássio no dialisado, com risco acrescido quando os valores pré-diálise de potássio no sangue são baixos (Pun, Horton, & Middleton, 2013).

O SCA também é frequente nos doentes com DRCT e está associado não apenas à inflamação vascular e ao processo de aterosclerose acelerado, mas também à remodelação cardíaca e à hipertrofia ventricular esquerda. A identificação clínica do SCA nestes doentes é complicada, pois manifestam uma sintomatologia atípica, como ausência de dor no peito no momento da admissão, para além de que os valores da troponina são de difícil interpretação, dado que estes doentes já apresentam valores frequentemente elevados (Stacy et al., 2014). No entanto, é muito importante

acompanhar a evolução do valor de troponina para detetar o SCA e evitar a mortalidade nos meses posteriores ao evento, que se tem verificado ser elevada (Rhee et al., 2014).

A IC é comum nos doentes com DRCT, mas pode ser considerada como um efeito transitório da sobrecarga de volume e, por conseguinte, ser subvalorizada. Por esse motivo, há estudos que recomendam a avaliação ecocardiográfica da função ventricular antes e depois de uma sessão de diálise, o que facilita a diferenciação entre o efeito da sobrecarga de volume por ganho de peso interdialítico (GPI) excessivo ou por causa cardíaca (Chawla et al., 2014). A IC está principalmente associada à remodelação cardíaca e hipertrofia do ventrículo esquerdo, que originam disfunção diastólica nos doentes com DRCT. Há estudos que demonstram que um inadequado controlo do volume, com peso seco pós-diálise a apresentar variações de 2 kg ou superiores do peso seco ideal, e a remoção rápida dos fluidos com redução abrupta do volume circulante, realizados de forma frequente, estão associados à deterioração da função ventricular e ao aumento do risco de morbilidade e mortalidade por causa CV (Flythe, Kimmel, & Brunelli, 2011; Flythe, Kshirsagar, Falk, & Brunelli, 2015).

O risco de fibrilhação auricular é também elevado nestes doentes entre 1,51 – 2,86 vezes superior quando comparado com o risco em indivíduos com função renal normal (Baber et al., 2011). Geralmente, apresenta-se como uma arritmia, algo frequente nos doentes com DRCT, que, para além de aumentar o risco de acidentes vasculares isquémicos, está também associada ao aumento do risco de morte súbita (Soliman et al., 2010). Embora seja possível prescrever anticoagulação para diminuir o risco de acidentes vasculares isquémicos, existe o risco de complicações hemorrágicas durante as sessões de diálise, sendo necessário um melhor controlo e intervenções que aumentem a adesão nestes doentes (Mavrakanas & Charytan, 2016),

Além das complicações CV letais, existe um aumento do risco de eventos CV não letais, como o enfarte do miocárdio não letal, acidentes vasculares cerebrais ou doença vascular periférica. Nos doentes com DRCT, é comum a doença vascular periférica que se manifesta com aterosclerose generalizada, para a qual contribuem as alterações no metabolismo ósseo e mineral destes doentes, e que resulta numa calcificação vascular generalizada (Poesen et al., 2015).

3.5. Depressão

Os transtornos depressivos são caracterizados por um humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade funcional do indivíduo. Existem vários tipos de transtornos depressivos classificados segundo a duração, evolução ou etiologia dos sintomas, sendo a depressão *major* o tipo de depressão mais comum na população em geral. Um grande número de substâncias de abuso, alguns medicamentos e diversas condições médicas estão associados ao transtorno depressivo induzido por substância ou medicamento e ao transtorno depressivo devido a outras condições médicas (APA, 2013).

A sintomatologia depressiva nos DRC está relacionada com a deterioração do estado de saúde geral, a diminuição da qualidade de vida e a adesão aos planos de saúde, com aumento da utilização dos serviços de saúde e da mortalidade (Kaysen, 2009).

Em seguida, passamos a descrever os transtornos depressivos mais comuns nas pessoas idosas e a sintomatologia depressiva própria da DRCT.

Transtorno Depressivo *Major*

É caracterizado por episódios de, pelo menos, duas semanas de duração que envolvem alterações no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, com remissões interepisódicas. Entre os fatores de risco e de prognóstico da depressão *major* estão: fatores temperamentais (afetividade negativa ou neuroticismo), ambientais (experiências adversas na infância), factores genéticos e fisiológicos (herdabilidade), e fatores modificadores do curso (uso de substâncias, ansiedade, transtorno de personalidade, comorbilidades) (APA, 2013).

Existem 5 critérios de diagnóstico da depressão *major* que apresentamos a seguir:

A) Caracterizam-se pela seguinte sintomatologia: 1.- humor deprimido na maior parte do dia; 2.- diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia; 3.- perda ou ganho significativo de peso involuntários (p. ex., alteração de mais de 5% do peso corporal num mês); 4.- insónia ou hipersónia; 5.- agitação ou abrandamento psicomotor; 6.- fadiga ou perda de energia; 7.- sentimentos de inutilidade ou culpabilidade excessiva ou inapropriada; 8.- capacidade diminuída para

pensar ou se concentrar, ou indecisão e 9.- pensamentos recorrentes de morte, ideiação suicida recorrente. Além da presença de 5 ou mais destes sintomas, dos quais pelo menos um deve ser humor deprimido ou perda de interesse ou prazer (quase todos os dias durante duas semanas), observam-se mudanças em relação ao funcionamento anterior do indivíduo; B) Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo; C) O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica; D) A ocorrência do episódio depressivo *major* não é mais bem explicada por um transtorno esquizoafetivo, por esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado; e E) Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco (APA, 2013).

Transtorno depressivo induzido por substância ou medicamento

É um transtorno depressivo associado ao uso de substâncias como álcool, drogas ilícitas ou um tratamento prescrito para um transtorno mental ou outra condição médica. Tem início enquanto o indivíduo usa a substância ou durante a abstinência. Entre os fatores de risco e de prognóstico estão: fatores temperamentais (história de transtorno depressivo *major*, depressão induzida por droga e stressores psicossociais), ambientais (risco elevado relativo a um tipo específico de medicamento ou altas doses), modificadores do curso (sexo masculino, raça negra, nível de ensino médio, renda familiar mais baixa) (APA, 2013).

São 5 os critérios de diagnóstico do transtorno depressivo induzido por substância ou medicamento que apresentamos em seguida: A) Perturbação persistente do humor predominante no quadro clínico, caracterizada por humor depressivo ou diminuição acentuada do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades; B) Existem evidências, a partir da história clínica, do exame físico ou de achados laboratoriais de intoxicação/abstinência de substância ou medicamento, ou que estas são capazes de produzir os sintomas no Critério A; C) A perturbação não pode ser explicada por um transtorno depressivo não induzido por substância/medicamento; D) A perturbação não ocorre exclusivamente durante o curso de *delirium*; E) A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. A verificação diagnóstica do uso de substância

pode ser feita por meio de ensaios laboratoriais da substância suspeita no sangue ou na urina (APA, 2013).

Transtorno depressivo devido a outras condições médicas

Trata-se de um transtorno depressivo relacionado etiológicamente com uma condição médica geral, devendo existir uma associação temporal entre o início, a exacerbação ou remissão da condição médica geral e a perturbação de humor. Para determinar se a perturbação do humor se deve a uma condição médica geral, o clínico deve, primeiramente, estabelecer a presença de uma condição médica geral. Entre as condições médicas capazes de induzir depressão estão lesões neurológicas (acidente vascular cerebral, doença de Huntington, doença de Parkinson e lesão cerebral traumática) e condições neuroendócrinas (síndrome de Cushing e hipotireoidismo) (APA, 2013).

Existem 5 critérios de diagnóstico do transtorno depressivo devido a outras condições médicas que apresentamos a seguir: A) Perturbação persistente do humor, predominante no quadro clínico, caracterizada por humor depressivo ou diminuição acentuada de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades; B) Existem evidências, a partir da história, do exame físico ou de achados laboratoriais, de que a perturbação é consequência fisiopatológica direta de outra condição médica; C) A perturbação não é mais bem explicada por nenhum outro transtorno mental; D) A perturbação não ocorre exclusivamente durante o curso de *delirium*; E) A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. Os marcadores diagnósticos dizem respeito aos associados à condição médica (APA, 2013).

Sintomatologia depressiva no DRCT

Ainda que a DRC não seja a causa direta da depressão, as alterações metabólicas, a inflamação crônica, o stresse oxidativo e os fatores físicos e psicológicos associados à DRC têm um impacto negativo nestes doentes. Assim sendo, desde o momento do diagnóstico da DRC, o início da TSR e mesmo durante o tratamento, os doentes enfrentam situações de stresse, nomeadamente a incerteza sobre os seus problemas de saúde no futuro, os procedimentos médicos e cirúrgicos de preparação pré-diálise, as mudanças no corpo que alteram a percepção da autoimagem, o sentimento de

perda da independência, o contacto contínuo com o pessoal de saúde e o ter de gerir uma terapia complexa contribuem para o aparecimento de sintomatologia depressiva.

Os doentes com DRCT que recebem diálise apresentam uma combinação de sintomas físicos aliados ao stresse psicológico que contribuem para o desenvolvimento da depressão e resultam numa redução significativa da qualidade de vida. Neste sentido, desenvolveram-se alguns estudos que avaliam a sintomatologia depressiva no doente com DRCT e que exploram os fatores de risco implícitos ou o impacto da mesma nos resultados de saúde do doente em diálise. Embora exista evidência da presença de sintomatologia depressiva no doente com DRCT, a depressão como comorbilidade e o seu impacto na saúde dos doentes com DRCT continuam a ser subestimados.

3.5.1 Instrumentos de avaliação da sintomatologia depressiva

Os instrumentos mais utilizados na avaliação da sintomatologia depressiva no doente com DRCT são: *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, *Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)*, *Self-Rating Depression Scale (SDS)*, *Cognitive Depression Index (CDI)*, *Beck Depression Inventory (BDI)* e GDS.

Hospital Anxiety and Depression Scale

A HADS foi desenvolvida por Zigmond e Snaith, em 1982, e é uma escala de autoavaliação composta por duas partes: a primeira deteta o estado de depressão e a segunda o estado de ansiedade em populações clínicas não psiquiátricas (Zigmond & Snaith, 1983). Esta escala foi projetada para excluir sintomas relacionados com as alterações somáticas e físicas (Bjelland, Dahl, Haug, & Neckelmann, 2002) e é composta por 14 questões, sendo 7 questões de depressão (subescala HADS-D) e 7 questões de ansiedade (subescala HADS-A). As respostas variam de 0 a 3, os valores mais altos indicam pior sintomatologia na última semana. Os autores da escala consideram que valores entre 0 – 7 são normais, entre 8 – 10 ligeiros, entre 11 – 14 moderados e entre 15 – 21 severos, tanto na subescala HADS-D como na subescala HADS-A (Zigmond & Snaith, 1983). Existe uma versão desta escala validada para Portugal que permite a triagem de depressão e ansiedade em populações com diferentes patologias (Pais-Ribeiro et al., 2007). Em seguida, são apresentados os itens da subescala HADS-D (Quadro 1).

Quadro 1. Versão Portuguesa da Subescala de Depressão da *Hospital Anxiety and Depression Scale*

ITENS HADS-D	RESPOSTAS
1. Sinto-me tenso/a ou nervoso/a:	<input type="radio"/> Quase sempre <input type="radio"/> Muitas vezes <input type="radio"/> Por vezes <input type="radio"/> Nunca
2. Ainda sinto prazer nas coisas de que costumava gostar:	<input type="radio"/> Tanto como antes <input type="radio"/> Não tanto agora <input type="radio"/> Só um pouco <input type="radio"/> Quase nada
3. Tenho uma sensação de medo, como se algo terrível estivesse para acontecer:	<input type="radio"/> Sim e muito forte <input type="radio"/> Sim, mas não muito forte <input type="radio"/> Um pouco, mas não me aflige <input type="radio"/> De modo algum
4. Sou capaz de rir e ver o lado divertido das coisas:	<input type="radio"/> Tanto como antes <input type="radio"/> Não tanto como antes <input type="radio"/> Muito menos agora <input type="radio"/> Nunca
5. Tenho a cabeça cheia de preocupações:	<input type="radio"/> A maior parte do tempo <input type="radio"/> Muitas vezes <input type="radio"/> Por vezes <input type="radio"/> Quase nunca
6. Sinto-me animado/a:	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Poucas vezes <input type="radio"/> De vez em quando <input type="radio"/> Quase sempre
7. Sou capaz de estar descontraidamente sentado/a e sentir-me relaxado/a:	<input type="radio"/> Quase sempre <input type="radio"/> Muitas vezes <input type="radio"/> Por vezes <input type="radio"/> Nunca

Nota. HADS-D = Subescala de Depressão da *Hospital Anxiety and Depression Scale*. Adaptado de “Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale”, de J. Pais-Ribeiro, I. Silva, T. Ferreira, A. Martins, R. Meneses e M. Baltar, 2007, *Psychol Health Med*, 12(2), pp. 225-235.

Patient Health Questionnaire-9

O PHQ-9, desenvolvido por Kroenke et al em 2001, é um questionário de 3 páginas que pode ser preenchido pelo doente. Este teste discrimina 8 diagnósticos diferentes, dos quais 4 estão descritos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV* (DSM-IV) (nomeadamente o transtorno depressivo *major*, transtorno de

pânico, outros transtornos de ansiedade e bulimia nervosa), de outros transtornos com sintomatologia menor (outros transtornos depressivos, provável abuso/dependência de álcool, transtornos alimentares somatoformes e transtorno compulsivo alimentar). O questionário é composto por 9 itens e a depressão *major* é diagnosticada quando há 5 ou mais dos 9 critérios de sintomatologia depressiva durante mais de metade dos dias nas últimas 2 semanas, sendo obrigatoriamente um dos sintomas o humor depressivo ou anedonia. São diagnosticados outros tipos de depressão quando há 2 – 4 sintomas depressivos durante mais de metade dos dias nas últimas 2 semanas, sendo obrigatoriamente um dos sintomas o humor depressivo ou anedonia. As respostas variam de 0 a 3, os valores mais altos indicam pior sintomatologia nas últimas 2 semanas. Para avaliar a validade deste questionário, foi realizada a comparação dos resultados com o diagnóstico, através de entrevistas estruturadas realizadas por profissionais da saúde mental a 580 doentes (Kroenke, Spitzer, & Williams, 2001). Existe uma versão desta escala validada para Portugal no contexto do estudo “*STOP Depression: Stepped care treatments and digital solutions for depression and suicide prevention in primary care*”, que avaliou 153 doentes das unidades de cuidados de saúde primários e 106 doentes participantes em sessões de aconselhamento psicológico numa clínica universitária (Quadro 2) (Ferreira et al., 2018).

Quadro 2. Versão Portuguesa do *Patient Health Questionnaire-9*

Durante os últimos 14 dias, em quantos foi afetado/a por algum dos seguintes problemas?	
1. Tive pouco interesse ou prazer em fazer coisas	0 Nunca 1 Em vários dias 2 Em mais de metade do número de dias 3 Em quase todos os dias
2. Senti desânimo, desalento ou falta de esperança	0 Nunca 1 Em vários dias 2 Em mais de metade do número de dias 3 Em quase todos os dias
3. Tive dificuldade em adormecer ou em dormir sem interrupções, ou dormi demais	0 Nunca 1 Em vários dias 2 Em mais de metade do número de dias 3 Em quase todos os dias
4. Senti cansaço ou falta de energia	0 Nunca 1 Em vários dias 2 Em mais de metade do número de dias

	3 Em quase todos os dias
5. Tive falta ou excesso de apetite	0 Nunca 1 Em vários dias 2 Em mais de metade do número de dias 3 Em quase todos os dias
6. Senti que não gosto de mim próprio/a — ou que sou um(a) falhado/a ou me desiludi a mim próprio/a ou à minha família	0 Nunca 1 Em vários dias 2 Em mais de metade do número de dias 3 Em quase todos os dias
7. Tive dificuldade em concentrar-me nas coisas, como ao ler o jornal ou ver televisão	0 Nunca 1 Em vários dias 2 Em mais de metade do número de dias 3 Em quase todos os dias
8. Movimentei-me ou falei tão lentamente que outras pessoas poderão ter notado. Ou o oposto: estive agitado/a ao ponto de andar de um lado para o outro muito mais do que é habitual	0 Nunca 1 Em vários dias 2 Em mais de metade do número de dias 3 Em quase todos os dias
9. Pensei que seria melhor estar morto/a ou a magoar-me a mim próprio/a de alguma forma	0 Nunca 1 Em vários dias 2 Em mais de metade do número de dias 3 Em quase todos os dias

Nota. Adaptado de “Brief assessment of depression: Psychometric properties of the Portuguese version of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9)”, de T. Ferreira et al., 2018, *The Psychologist: Practice & Research Journal*, 1(2), pp. 1-15.

Self Rating Depression Scale

A escala SDS, desenvolvida por Zung, em 1965, é uma escala autoadministrada, que demora cerca de cinco minutos a responder e que avalia os transtornos emocionais, incluindo depressão e ansiedade. A escala é composta por 20 itens que cobrem três aspetos: persistência do afeto, sintomatologia fisiológica e sintomatologia psicológica da última semana, aplica a escala de Likert de 4 pontos, considerando as respostas de 1 (nunca ou durante pouco tempo) e 4 (quase sempre ou sempre); a pontuação varia entre 20 a 80, sendo posteriormente convertida em classificações, com base no índice de SDS, que se obtém dividindo a soma da pontuação em bruto por 80 e multiplicando por 100. Uma classificação do índice de SDS de 50 (pontuação = 40) sugere sintomas de depressão clinicamente significativos, entre 25 a 49 (pontuação de 20 – 40) a depressão é considerada normal, de 50 – 59 (pontuação de 41 – 47) de leve a moderada, de 60 a

69 (pontuação de 48 – 55) de moderada a severa; e ≥ 70 (pontuação ≥ 56) grave (Zung, Richards, & Short, 1965). Num estudo realizado no ano de 2017, foi testada a validade da SDS em 376 pessoas adultas, das quais 87 relataram estar em tratamento psicológico. Os participantes preencheram a escala SDS, além de PHQ e *Depression Anxiety Stress Scale* (DASS). O valor preditivo de depressão com esta escala foi elevado, a sensibilidade encontrada foi 74%, sendo superior em comparação com as outras escalas, e a especificidade foi 69% (Dunstan, Scott, & Todd, 2017).

Cognitive Depression Index

Este instrumento é uma subescala do BDI composto por 15 perguntas, que exclui perguntas sobre a sintomatologia somática e foca-se na avaliação dos sintomas cognitivos e psicológicos relacionados com o diagnóstico de depressão (sentimento de culpa, decepção e fracasso). Esta escala tem sido utilizada no âmbito da nefrologia com o objetivo de evitar a confusão entre a sintomatologia física da doença e/ou os efeitos do tratamento com a sintomatologia própria da depressão (Kimmel, Weihs, & Peterson, 1993).

Beck Depression Inventory

O BDI é um instrumento de autoavaliação para o rastreio da depressão em pessoas ≥ 13 anos de idade. A primeira versão foi desenvolvida com base nos sintomas e atitudes mais frequentemente encontrados nos doentes psiquiátricos, consolidados em 21 itens com a pontuação de 0 – 3 em correspondência com a severidade da sintomatologia. Posteriormente, esta versão foi atualizada e substituída pela versão BDI-IA em 1979. No entanto, com a evolução na definição de depressão nos DSM-III e DSM-IV, Beck e os seus colaboradores acharam necessário desenvolver o BDI-II, no qual se substituíam os itens sobre perda de peso, mudanças na imagem corporal, preocupação somática e dificuldades no trabalho (que foram tornando-se cada vez mais irrelevantes para a aferição da severidade da depressão) por 4 itens baseados nos novos critérios de diagnóstico de depressão do DSM-IV, nomeadamente, agitação, sentimento de inutilidade, dificuldades de concentração e falta de energia. Além disso, foram modificados os itens referentes à insónia e falta de apetite por itens sobre as mudanças (diminuição ou aumento) no apetite e no sono. O BDI-II é de rápido preenchimento (5 –

10 minutos) com perguntas sobre os acontecimentos das duas últimas semanas, incluindo o dia da avaliação. As 21 questões têm pontuação de 0 – 3 em correspondência com a severidade da sintomatologia, com a classificação máxima de 63, que resulta da soma da pontuação das 21 questões, correspondendo a uma de quatro categorias: 1) depressão mínima entre 0 – 13 pontos, 2) depressão ligeira entre 14 – 19 pontos, 3) depressão moderada entre 20 – 28 pontos e 4) depressão severa entre 29 – 63 pontos. Os autores sugerem que o BDI-II representa uma escala de rastreio de autoavaliação confiável e válida para populações idosas (Beck, Steer, & Brown, 1996).

As características psicométricas deste instrumento foram avaliadas em 500 doentes psiquiátricos de 4 clínicas diferentes e num grupo de 120 estudantes do ensino secundário. Os grupos de doentes psiquiátricos foram diagnosticados por psicólogos ou psiquiatras segundo os critérios do DSM-III ou DSM-IV. Dos 500 doentes, 53% foram diagnosticados com transtornos de humor, dos quais 12% com episódio único de transtorno depressivo *major*, 21% com episódio recorrente de transtorno depressivo *major* e 3% com outros transtornos depressivos. O coeficiente alfa de Cronbach para os doentes psiquiátricos foi de 0,92 e para o grupo de estudantes de 0,93. As correlações item-total corrigidas foram significativas em ambas as amostras ($\alpha=0,05$). Os autores sugerem que o BDI-II tem a capacidade de discriminação diagnóstica entre as perturbações de humor e de ansiedade, assim como das perturbações depressivas mais graves com as menos graves. Finalmente, recomendam especial atenção aos itens 2 (pessimismo) e 9 (pensamentos/desejos suicidas) como possíveis marcadores de risco de suicídio (Beck et al., 1996).

Existe uma versão portuguesa do BDI-II desenvolvida no ano de 2011 que foi validada com dois estudos, um deles com uma amostra de 547 estudantes universitários e o outro com uma amostra de 200 pessoas da comunidade. Nestes estudos, obteve-se uma boa consistência interna, muito semelhante à obtida por Beck na versão original, o coeficiente alfa de Cronbach foi de 0,90, ademais apresenta uma validade de convergência adequada com o teste *Center for Epidemiologic Studies of Depression Scale* que avalia sintomatologia afetiva e somática da depressão (Campos & Gonçalves, 2011). Segue-se a versão portuguesa do BDI (Quadro 3).

Quadro 3. Versão Portuguesa do *Beck Depression Inventory*

ITENS	RESPOSTAS
1. Tristeza	0 Não me sinto triste. 1 Sinto-me triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2. Pessimismo	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Sinto-me desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3. Fracasso no passado	0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4. Perda de prazer	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Já não sinto prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5. Sentimentos de culpa	0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Sinto-me culpado às vezes. 2 Sinto-me culpado na maior parte do tempo. 3 Sinto-me sempre culpado.
6. Sentimentos de punição	0 Não acho que esteja a ser punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou a ser punido.
7. Desprezo por si próprio	0 Não me sinto dececionado comigo mesmo. 1 Estou dececionado comigo mesmo. 2 Estou enojado comigo mesmo. 3 Odeio-me.
8. Autocrítica	0 Não me sinto de qualquer modo pior do que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim devido às minhas fraquezas ou aos meus erros. 2 Culpo-me sempre pelas minhas falhas. 3 Culpo-me por tudo de mal que acontece.
9. Pensamentos ou desejos suicidas	0 Não tenho quaisquer ideias de me matar. 1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Matar-me-ia se tivesse oportunidade.
10. Choro	0 Não choro mais do que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo.

	3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11. Irritabilidade	0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Atualmente sinto-me irritado o tempo todo. 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
12. Perda de interesse	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas. 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3 Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
13. Indecisão	0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época. 1 Adio as minhas decisões mais do que costumava. 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes. 3 Já não consigo tomar decisões.
14. Desvalorização pessoal	0 Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser. 1 Preocupo-me por estar a parecer velho ou sem atractivos. 2 Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atractivos. 3 Considero-me feio.
15. Dificuldade no trabalho	0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes. 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa. 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa. 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. Alterações nos hábitos do sono	0 Durmo tão bem quanto costumava. 1 Não durmo tão bem quanto costumava. 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que o costume e tenho dificuldade em voltar a dormir. 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade em voltar a dormir.
17. Fadiga	0 Não fico mais cansado do que costumava. 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava. 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa. 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. Alterações no apetite	0 O meu apetite não está pior do que costumava. 1 O meu apetite não é tão bom quanto costumava ser. 2 O meu apetite está muito pior agora. 3 Já não tenho apetite.
19. Perda de peso	0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente. 1 Perdi mais de 2,5 kg. 2 Perdi mais de 5,0 kg. 3 Perdi mais de 7,5 kg. Estou a tentar deliberadamente perder peso, comendo menos:

SIM () NÃO ()	
20. Preocupações somáticas	<p>0 Não me preocupo mais do que costumava com a minha saúde.</p> <p>1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.</p> <p>3 Estou tão preocupado com os meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.</p>
21. Perda de interesse sexual	<p>0 Não tenho observado qualquer mudança recente no meu interesse sexual.</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.</p> <p>2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>

Nota. Adaptado de “The Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II)” R. R. C. Campos e B. Gonçalves, 2011, *European Journal of Psychological Assessment*, 27(4), pp. 258–264.

Geriatric Depression Scale

A GDS é uma escala desenvolvida por Yesavage, em 1983, projetada especificamente para o rastreio da depressão, que avalia aspetos cognitivos e comportamentais tipicamente afetados na depressão do idoso; foi testada quanto à confiabilidade e validade e comparada com a *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRS-D) e a SDS. Na construção inicial da escala, foi aplicado um questionário de 100 itens a indivíduos normais e severamente deprimidos. Posteriormente, foram selecionadas as 30 perguntas mais correlacionadas com as pontuações totais e administradas a novos grupos de idosos. A versão com 30 perguntas corresponde à versão completa da escala (GDS-30) (Yesavage et al., 1982). Existe também uma versão curta de 15 questões (GDS-15) com resultados sobreponíveis aos da versão completa e um tempo aproximado de preenchimento de 6 minutos. As questões têm resposta dicotómica (sim/não), atribui-se 1 ponto para a resposta *sim* e 0 pontos para a resposta *não*, os itens 1, 5, 7, 11 e 13 têm cotação inversa (1 ponto para a resposta *não* e 0 pontos para a resposta *sim*). A pontuação final resulta da soma da pontuação das 15 questões, correspondendo a uma de três categorias: 1) sem depressão entre 0 – 5 pontos, 2) depressão ligeira entre 6 – 10 pontos e 3) depressão grave entre 11 – 15 pontos. Os autores sugerem que a GDS representa uma escala de rastreio de autoavaliação confiável e válida para populações idosas.

Quadro 4. Versão Portuguesa da versão curta da *Geriatric Depression Scale*

ITENS	SIM	NÃO
1. De uma forma geral, está satisfeito(a) com a sua vida?	0	1
2. Abandonou muitas das suas atividades e interesses?	1	0
3. Sente que a sua vida está vazia?	1	0
4. Anda muitas vezes aborrecido?	1	0
5. Está bem-disposto/bem-humorado a maior parte do tempo?	0	1
6. Anda com medo que lhe vá acontecer alguma coisa?	1	0
7. Sente-se feliz a maior parte do tempo?	0	1
8. Sente-se desamparado?	1	0
9. Prefere ficar em casa/instituição, em vez de sair?	1	0
10. Sente que tem mais problemas de memória do que os outros da sua idade?	1	0
11. Sente que é maravilhoso estar vivo?	0	1
12. Sente-se inútil nas condições atuais?	1	0
13. Sente-se cheio de energia?	0	1
14. Sente-se a sua situação é desesperada?	1	0
15. Acha que a maioria das pessoas está melhor do que o Sr./Sra.?	1	0

Nota. Adaptado de “Contribuição para a adaptação da Geriatric Depression Scale - 15 para a língua portuguesa”, de J. L. A. Apóstolo, L. M. d. J. Loureiro, I. A. C. d. Reis, I. A. L. L. d. Silva, D. F. B. Cardoso e R. Sfetcu, 2014, *Revista de Enfermagem Referência* (3), pp. 65-73.

Existe uma versão da GDS-15 validada para Portugal em duas amostras: a primeira, com 195 pessoas idosas residentes em lares de terceira idade, utentes de centros de dia e de centros de saúde que evidenciam boa consistência interna, valor alfa Cronbach de 0,83 e correlação item-total entre 0,21 e 0,61, além de uma correlação de 0,70 com a escala DASS. Na segunda amostra, de 88 idosos internados em unidades de cuidados continuados, a validação verificou uma forte correlação negativa entre a GDS-15 e a *Satisfaction With Life Scale* e positiva entre a GDS-15 e a escala de depressão da DASS (Apóstolo et al., 2014). A capacidade de triagem da versão portuguesa europeia da escala para o transtorno depressivo *major* em relação ao DSM-V foi testada em 139

peessoas idosas no contexto de cuidados primários (23 idosos com diagnóstico de depressão), verificando-se que a sensibilidade e especificidade foram melhores no ponto de corte $\geq 4,5$, com uma sensibilidade de 95,7% e especificidade de 52,6%. Os autores sugerem que a escala GDS-15 é um instrumento eficaz para o rastreio da depressão em pessoas idosa (Apóstolo, Bobrowicz-Campos, dos Reis, Henriques, & Correia, 2018). A versão portuguesa da GDS-15 é apresentada no Quadro 4.

A sintomatologia depressiva tem sido um importante tema de estudo. Nos últimos anos, desenvolveram-se investigações que avaliam a depressão no doente com DRCT e que exploram os fatores de risco implicados ou o seu impacto. A Tabela 4 sintetiza alguns desses estudos, do mesmo modo que menciona alguma características específicas dos mesmos, escalas utilizadas e resultados identificados no âmbito da depressão.

Tabela 4. Estudos sobre sintomatologia depressiva no doente renal

Autores/Estudo	País	Desenho do Estudo	Participantes (Amostra, Género, Idades)	Avaliação de depressão	Resultados (Prevalência, Marcadores Clínicos, Laboratório, Diálise)
Collister et al., 2019 <i>Cohort study</i>	Canadá	Transversal	50 HD 52% Homens ≥18 (64±12,4)	1. HADS 2. ESAS 3. Diagnóstico clínico prévio	54% HADS, 72% ESAS e 14% com diagnóstico clínico de depressão Superior nos idosos Fosfato sérico alto Neste estudo foram comparadas a HADS e ESAS concluindo que esta última também é uma escala de triagem de depressão adequada
Mok et al., 2019 <i>Cohort study</i>	China	Longitudinal 12 meses	182 DP 57,7% Homens ≥18 (57,8±13,3)	1. HADS	39,6% - 42,7% <i>follow-up</i> Correlação com ansiedade Diminuição na qualidade de vida avaliada com as escalas WHOQOL-BREF e o KDCS do KDQOLSF v1.3
Vitorino et al., 2018 <i>Cohort study</i>	Brasil	Transversal	184 HD 53,8% Homens ≥18 (55,98±14,38)	1. BDI	Correlação positiva alta da sintomatologia depressiva com o <i>coping</i> espiritual/religioso negativo Afeta os domínios funcionamento social e saúde geral da escala HRQoL
Loosman et al., 2018 DIVERS	Holanda	Transversal	494 HD (245 = nativos, 249 = imigrantes) 60% homens nativos, 61% homens imigrantes ≥18 (69,5±13,8 =	1. BDI	35% nativos, 49% imigrantes com sintomatologia depressiva 20% nativos, 32% imigrantes com sintomatologia depressiva e ansiosa

			nativos, 58,9±15,3 = imigrantes)		
El-Majzoub et al., 2018 <i>Cohort study</i>	Canadá	Longitudinal 12 meses	80 HD 70% Homens ≥18 (71±12,6)	1. PHQ-9	33% Hospitalização
Davenport et al., 2018 <i>Cohort study</i>	Reino Unido	Longitudinal 19 meses	701 HD 63,6% Homens ≥18 (64,1±16,6)	1. BDI 2. PHQ-9	33,2% BDI, 28% PHQ-9 Maior tempo de recuperação pós-diálise
Alston, Burns, & Davenport, 2018 <i>Cohort study</i>	Reino Unido	Transversal	113 HD 74,3% Homens ≥18 (64,9±14,9)	1. BDI 2. HADS	Massa magra nas extremidades diminuída em BDI e HADS altos e aumentada em SF-36 alto Líquido extracelular aumentado pré e pós diálise em SF-36 diminuído (domínio funcionamento físico)
van Sandwijk et al., 2018 <i>Cohort study</i>	Holanda	Transversal	30 HD, 30 doentes renais transplantados	1. HADS	33,3% nos doentes em HD Diminuição na qualidade de vida avaliada com SF-36
Bezerra, Silva, & Elias, 2018 <i>Cohort study</i>	Brasil	Longitudinal 3 meses	67 Doentes com DRC pré-diálise – depois de 3 meses do início da diálise 22 DP, 45 HD 54% Homens 59±15	1. HADS	58% HD, 41% DP Correlação com ansiedade Correlação com stresse avaliado com PSS Fosfato sérico baixo PTH alto No <i>follow-up</i> a depressão, ansiedade e stresse diminuíram significativamente
Kazama et al., 2018 <i>Cohort study</i>	Japão	Longitudinal 24 meses	491 HD	1. SDS	4,1% depressão severa, 22% depressão, 36,7 depressão <i>borderline</i>

					11,6% mortalidade
Cheng, Ho, & Hung, 2018 <i>Cohort study</i>	China	Longitudinal 3 anos	151 HD 50,1% Mulheres 64,6±13,9	1. <i>Taiwan Depression Questionnaire</i> (similar ao BDI) 2. CDI	43% Diminuição da qualidade de vida avaliada com a escala WHOQOL-BREF Creatinina sérica baixa Albumina sérica baixa 40% mortalidade Este estudo discriminou a sintomatologia afetiva e cognitiva da depressão da somática e demonstrou que as primeiras são melhores preditoras de mortalidade a longo prazo
Debnath, O'connor, Hura, Kasinath, & Lorenzo, 2018 <i>Cohort study</i>	USA	Transversal	40 HD (mexicanos americanos) 26% Mulheres 57,0 (48,0-63,0)	1. BDI-II	40% Correlação com os componentes função cognitiva e bem-estar emocional do KDQOL-SF
Kusztal et al., 2018 <i>Cohort study</i>	Polónia	Longitudinal 6 anos	205 HD 41,5% Mulheres 60,3±13,8	1. HADS 2. Diagnóstico clínico	30,24% HADS, 6% diagnóstico clínico Dor crónica Diminuição da qualidade de vida avaliada com as escalas MOS e SF-36 46,8% Mortalidade
McDougall et al., 2018 <i>Cohort study</i>	USA	Longitudinal 121-150 dias	305 HD	1. PHQ-2	30,4% (20,2% 1-30 dias do início da HD, 18,5% 121-150 dias) Superior nas mulheres (1-30 dias do início da HD) IMC alta (121-150 dias do início da HD) Hospitalização Dias de hospitalização

					Este estudo comparou os doentes que iniciaram HD há 1-30 e 121-150 dias
Shimizu, Aoki, Sakagami, & Akazawa, 2018 <i>Cohort study</i>	Japão	Transversal	739 HD 62,5% Homens ≥65 (72,9±6,5)	1. HADS	Diminuição da qualidade de vida avaliada com a escala EQ-5D-5 L
Chilcot et al., 2018 <i>Cohort study</i>	Reino Unido	Transversal	709 HD 63,3% Homens ≥18 (64,1±16,4)	1. BDI 2. PHQ-9 3. História clínica de depressão autorrelatada	33% BDI, 28% PHQ-9, 25% história clínica de depressão, 11% uso de antidepressivos nos 3 meses prévios Superior nos mais novos Função renal residual baixa História clínica de depressão Falha do transplante renal
Alshogran, Khalil, Oweis, Altawalbeh, & Alqudah, 2018 <i>Cohort study</i>	Jordânia	Transversal	274 HD 57,3% Homens ≥18	1. HADS	51,5% (30,5% moderada, 69,5% moderada a severa) Interleucina 6 sérica alta HTA Tempo em diálise >5 anos Menos depressão com nível educativo superior
Szeto et al., 2018 <i>Cohort study</i>	China	Longitudinal 24 meses	178 DP 57,3% Homens 60,8±1,8	1. GDS	27,5% sintomatologia depressiva, dos quais 26,9% com sintomatologia depressiva e fragilidade física Albumina sérica baixa Pior estado nutricional avaliado com SGA e MIS, e NPNA <i>Follow-up:</i> nos doentes com sintomatologia depressiva e fragilidade Sobrevivência 62,5%, hospitalização e número de dias de hospitalização altos,

					em comparação com os não frágeis e os só frágeis
--	--	--	--	--	--

Nota. HD = hemodiálise; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; ESAS = The single anxiety and depression screening questions; DP = diálise peritoneal; WHOQOL = World Health Organization Quality of Life Assessment Questionnaire; KDCS = Kidney Disease Component Summary; KDQOLS v1.3 = Kidney Disease Quality of Life Instrument Short Form Version 1.3; BDI = Beck Depression Inventory; HRQoL = Health-Related Quality of Life; DIVERS = Depression related factors in dialysis patients with various ethnicities and races study; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; SF-36 = Short-Form Health Survey; DRC = doença renal crônica; PSS = Perceived Stress Scale; PTH = hormona da paratireoide; SDS = Self- Rating Depression Scale; CDI = Cognitive Depression Index; WHOQOL-BREF = World Health Organization Quality of Life Assessment Questionnaire-Brief Version; KDQOL-SF = Kidney Disease Quality of Life-Short Form; MOS = Medical Outcome Study; PHQ2 = Patient Health Questionnaire 2; IMC = índice de massa corporal; EQ-5D-5 L = EuroQoL 5-Dimension 5 Level; GDS = Geriatric Depression Scale; SGA = Subjective Global Assessment; MIS = Comprehensive Malnutrition-inflammation Score; NPNA = Normalized Protein Nitrogen Appearance.

3.6. Fragilidade

A fragilidade tem sido descrita por diversos autores; contudo, a sua definição é controversa, sendo nalguns casos considerada como sinónimo de incapacidade, dependência, comorbilidade ou velhice.

Na literatura atual, existem seis modelos para definir o termo fragilidade. O Modelo de Fragilidade e Incapacidade de Buchner e Wagner (1992) ampliado por Campbell e Buchner (1997), o Modelo do Ciclo de Fragilidade realizado por Linda Fried (1992), o Modelo Dinâmico de Fragilidade desenvolvido por Rockwood (1992), o Modelo de Fragilidade como uma construção social de Raphael (1995), o Modelo de Construção Social de Fragilidade de Kaufman (1994) e, por último, o Modelo Integral de Gobbens (2009).

Modelo de Fragilidade e Incapacidade

Este modelo apresenta uma abordagem fisiológica de fragilidade, baseada na função músculo-esquelética, na capacidade aeróbia, na cognição, no controlo neurológico e no estado nutricional. Define a fragilidade como uma perda da capacidade da pessoa de suportar alterações ambientais menores, como um estado de instabilidade funcional, com risco de perda funcional ou de incremento das perdas pré-existentes, o que predispõe a pessoa idosa à incapacidade funcional e morte por eventos externos menores. Também distingue fragilidade de incapacidade, embora a diferença entre fragilidade e doença não seja clara neste modelo, tendo sido aceite o facto de que a alteração do equilíbrio fisiológico é também produzida por doenças e o avançar da idade. Este modelo destaca a importância de identificar as pessoas frágeis na prática médica, ainda que o mecanismo fisiopatológico da fragilidade não esteja elucidado, com o objetivo de realizar programas preventivos focados principalmente em melhorar a função músculo-esquelética. Para operacionalizar este modelo, os autores propõem a utilização de instrumentos de avaliação da performance física e alguns quantitativos sintetizados no Quadro 5 (Campbell & Buchner, 1997).

Quadro 5. Indicadores dos componentes de fragilidade

COMPONENTE	INSTRUMENTO/INDICADOR
Função músculo-esquelética	Força de preensão manual Teste levantar da cadeira e sentar
Capacidade aeróbia	Teste de caminhada de seis minutos em esteira
Cognição e no controlo neurológico	Mini Exame do Estado Mental Teste do equilíbrio estático
Estado nutricional	Índice de massa corporal Circunferência muscular do braço

Nota. Adaptado de “Unstable disability and the fluctuations”, de A. J. Campbell e D. M. Buchner, 1997, *Age Ageing*, 26(4), pp. 315-318.

Fenótipo de Fragilidade de Fried

Fried e Walston, mediante o modelo de fragilidade física, fundamentaram o “Fenótipo de fragilidade” baseado em cinco critérios que foram identificados no denominado ciclo de fragilidade, o mesmo que tem como base fisiopatológica a sarcopenia e anorexia relacionadas com o processo de envelhecimento. Além disso, este modelo identificou comorbilidades, como as DCV, doenças pulmonares, artrite e diabetes, como fatores de risco que predispõem à condição de pessoa idosa frágil, apresentando um declínio das reservas do organismo, massa corporal, taxa metabólica, força e aumento do gasto de energia (Figura 3) (Fried et al., 2001).

Para definir o fenótipo de fragilidade com este modelo, é preciso a presença de três ou mais dos seguintes critérios, nomeadamente: perda de peso, fraqueza, exaustão, lentidão, baixo nível de atividade. Assim sendo, foram definidos três níveis de fragilidade: o indivíduo é considerado “frágil” quando apresenta 3 ou mais destes critérios, “pré-frágil” quando apresenta um ou dois critérios e “robusto” na ausência destes critérios (Fried et al., 2001).

No estudo realizado por Fried e colaboradores, utilizaram-se dados do *Cardiovascular Health Study*, realizado em 5201 pessoas de 65 anos ou mais, recrutadas de quatro comunidades dos EUA. Posteriormente, foi adicionada uma

coorte de 687 pessoas afro-americanas de três destas comunidades. As duas coortes foram avaliadas de forma idêntica no início, tendo sido vigiadas mediante exames anuais e telefonemas para detetar os casos de doença, hospitalização, quedas, incapacidade e morte. O *follow-up* das coortes foi de 7 anos para a primeira e de 4 anos para a coorte que foi recrutada posteriormente.

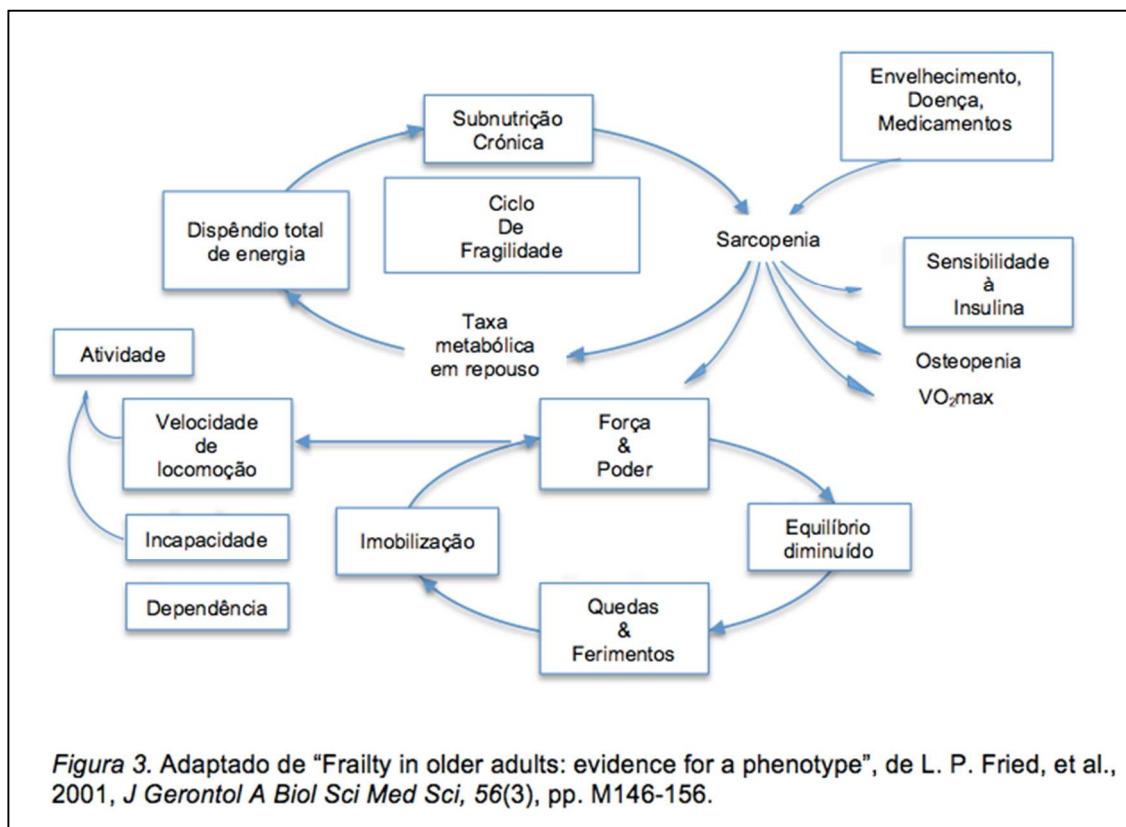


Figura 3. Modelo do Fenótipo de Fragilidade de Fried

Este estudo demonstrou que a prevalência da fragilidade aumentava a cada faixa etária de 5 anos e foi até duas vezes maior para as mulheres do que para os homens por faixa etária, à exceção dos sujeitos de 90 anos ou mais, nos quais a prevalência foi menor nos subgrupos de homens e mulheres. Além disso, demonstrou que o défice cognitivo e a maior sintomatologia depressiva também estavam associados à fragilidade.

O risco de resultados adversos, como quedas, redução da mobilidade, incapacidade de realizar atividades da vida diária (AVD), hospitalizações e morte, foi

avaliado aos 3 e 7 anos e verificou-se ser elevado, tanto no grupo dos sujeitos frágeis como nos pré-frágeis. Por conseguinte, considerou-se que os pré-frágeis estão num estado de fragilidade intermédia que pode progredir para a fragilidade, enquanto os sujeitos frágeis podem progredir para um estágio final, considerado irreversível e associado à morte. (Fried et al., 2001).

Em conclusão, este estudo oferece um conceito bem fundamentado de fragilidade, valida critérios úteis para a identificação da pessoa frágil e pré-frágil. Além disso, permite a distinção entre a condição de fragilidade e a incapacidade e comorbilidade. Por último, demonstra que pode ou não existir uma associação entre comorbilidades e risco de fragilidade e que a fragilidade pode resultar na condição de incapacidade da pessoa idosa (Fried et al., 2001).

Modelo dinâmico de fragilidade de Rockwood

O modelo dinâmico de Rockwood define os idosos frágeis como aqueles cujos recursos que mantêm a saúde e os défices ameaçadores estão em equilíbrio precário, incluindo os sujeitos que dependem de outros para as AVD ou que correm elevado risco de se tornarem dependentes, considerando o risco de fragilidade como a combinação da perda de vitalidade, vulnerabilidade e a deterioração da homeostase própria do avançar da idade.

Este modelo dinâmico incorpora fatores clínicos e sociais que devem estar em equilíbrio e que, quando alterados, produzem resultados adversos nos seguintes domínios: mortalidade, uso de serviços médicos, uso de serviços de cuidados a longo prazo no domicílio e uso de serviços de cuidados a longo prazo em instituições (Figura 4) (Rockwood, Fox, Stolee, Robertson, & Beattie, 1994).

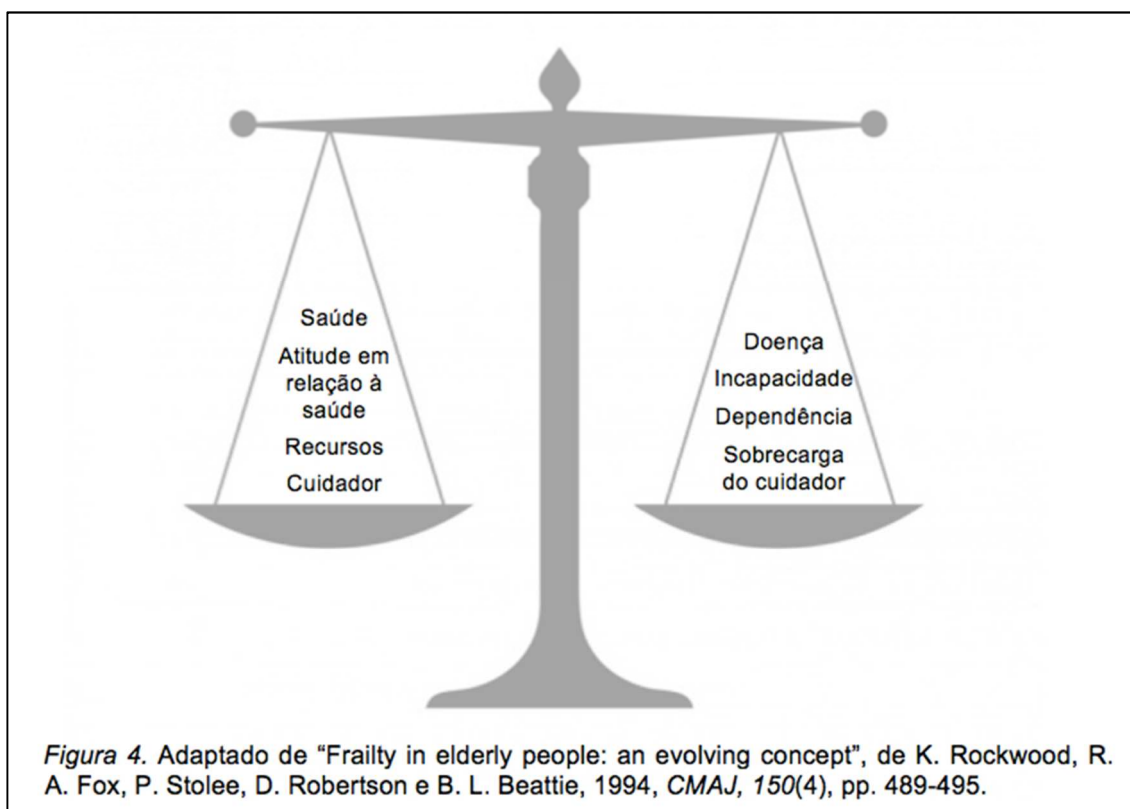


Figura 4. Modelo dinâmico de Fragilidade de Rockwood

Neste modelo, a capacidade física desempenha um papel determinante e, quando afetada, pode originar fragilidade, embora haja outros parâmetros que também são considerados e que foram sintetizados no Quadro 6.

O modelo apresentado por Rockwood foi operacionalizado no estudo *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA) iniciado no ano de 1991 com 9008 pessoas idosas de 65 anos ou mais, residentes na comunidade. A escala de fragilidade teve por base a Geriatric Status Scale, utilizada para selecionar os doentes hospitalizados que deviam ser encaminhados para um especialista em geriatria. As pessoas idosas foram classificadas em 4 níveis, nos quais a incontinência urinária foi marcador importante de resultados adversos, além das atividades básicas da vida diária (ABVD), incontinência intestinal e déficit cognitivo (Rockwood et al., 1999). Numa etapa posterior, desenvolveu-se o "Índice de Fragilidade" numa amostra de 2913 indivíduos do CSHA, nos quais se analisaram 20 défices clínicos de diferentes graus de complexidade, desde doenças como o cancro até problemas de pele ou obstipação. Estes itens foram selecionados de uma lista de 92 défices (Mitnitski, Mogilner, & Rockwood, 2001), o que possibilitou a criação de uma escala para avaliar o grau de

vulnerabilidade nos doentes idosos. Assim sendo, foi validada a Escala Clínica de Fragilidade que classifica a pessoa idosa como Robusta, Bom-estado geral, Bom-estado geral em tratamento de comorbilidades, Vulnerabilidade visível, Fragilidade leve, Fragilidade moderada, Fragilidade severa, baseada na funcionalidade (Rockwood et al., 2005).

Quadro 6. Parâmetros utilizados para definir o Índice de Fragilidade

PARÂMETRO	
Capacidade funcional	A mobilidade restrita afeta para além das AVD. A mobilidade independente fora de casa está associada a um menor risco de morte, hospitalização ou institucionalização em pessoas com 80 ou mais anos. As pessoas idosas que se exercitam regularmente são menos propensos a perder a independência funcional num período de dois anos.
Autoavaliação de saúde	A autoavaliação negativa de saúde está relacionada com institucionalização, hospitalização prolongada e morte. A autoavaliação positiva de saúde parece ser um recurso, mesmo quando as AVD estão prejudicadas.
Recursos sociais	A maioria dos idosos dependentes que vivem em casa são cuidados por cônjuges, outros parentes e amigos. O stresse no cuidador é um importante preditor de institucionalização da pessoa idosa.
Fatores socioeconómicos	Variam no seu efeito sobre a capacidade funcional, institucionalização e morte. A pobreza era um preditor de dependência, institucionalização e morte. Os altos níveis de educação "e renda familiar", têm efeitos favoráveis sobre a saúde das pessoas idosas.

Nota. Adaptado de "Frailty in elderly people: an evolving concept", de K. Rockwood, R. A. Fox, P. Stolee, D. Robertson e B. L. Beattie, 1994, *CMAJ*, 150(4), pp. 489-495.

Modelo de Fragilidade como uma construção social de Raphael (1995)

Este modelo define a fragilidade como a necessidade de ajuda na realização das AVD como resultado de dificuldades na interação de fatores pessoais do indivíduo com os fatores do meio ambiente.

Os fatores pessoais incluem fatores cognitivos, físicos, psicológicos e espirituais. Já os fatores ambientais são considerados como pontos de intersecção e podem facilitar ou dificultar o acesso aos serviços públicos (p. ex., transportes), a realização de compras (p. ex., a proximidade de lojas e supermercados) e a interação com a família, amigos e conhecidos que assumem uma importância determinante no sentido de prover e/ou receber suporte quando necessário (Raphael et al., 1995).

Os autores deste modelo propõem avaliar 3 aspetos da fragilidade: 1) atividades práticas, 2) atividades sociais e 3) capacidade de reserva (Quadro 7).

Quadro 7. Avaliação de fragilidade de Raphael

CATEGORIA	ITENS
Atividades práticas	Dá voltas à sua casa com facilidade? Sai ou dá voltas pela sua comunidade? Está envolvido em passatempos e atividades? Cuida do seu cabelo? Veste-se cada dia? Lava a sua roupa?
Atividades sociais	Passa tempo com a sua família? Passa tempo com os seus amigos? Fala com os seus vizinhos? Participa em atividades sociais na sua casa?
Capacidade de reserva	Poderia fazer mais coisas das que está habituado? Gerir sem a ajuda da família ou amigos?

Nota. Adaptado de “Frailty: a public health perspective”, de D. Raphael, et al., 1995, *Can J Public Health*, 86(4), pp. 224-227.

Construção Social de Fragilidade de Kaufman

É uma abordagem antropológica baseada em duas premissas. A primeira, que descreve a intenção dos sujeitos de resolver com tratamento médico problemas pessoais, sociais ou comportamentais, e a segunda, denominada o paradigma da

autonomia, na qual se dá prioridade às preferências do doente em relação aos tipos de cuidados de saúde que recebe. Porém, existe uma contraposição nestas premissas, porque o sujeito assume um papel passivo enquanto o médico resolve o problema, embora, ao mesmo tempo, queira manter o controlo total sobre a sua vida. Nesta teoria, a autonomia é considerada a contraposição entre independência e dependência da família, da comunidade e do sistema de saúde, sendo que a fragilidade surge quando existe um declínio da capacidade funcional do indivíduo ou quando a pessoa que exerce o papel de cuidador sente dificuldades em domínios como o cuidado físico, a gestão da casa e das finanças ou a saúde da pessoa debilitada. Como resultado, a fragilidade é considerada como um desequilíbrio no processo adaptativo entre a pessoa idosa, a família e os prestadores de cuidados e profissionais de saúde (Kaufman, 1994).

Modelo Integral de Fragilidade de Gobbens

Em 2010, Gobbens propõe uma definição conceitual integral da fragilidade que parte da premissa de uma visão holística da pessoa, com uma abordagem integral dos problemas físicos, psicológicos e sociais dos idosos, considerando a abordagem unidimensional inadequada. Para o efeito, consultou 17 especialistas da área da fragilidade dos EUA, Canadá e Holanda, os quais foram selecionados de entre diferentes disciplinas, nomeadamente: geriatria, gerontologia, enfermagem, bioestatística, medicina geral, psicologia e outras. Os encontros de especialistas realizaram-se em Dallas, em 2006, e em Tilburgo, em 2007, com a finalidade de responder à interrogação: que definição conceitual existente de fragilidade tem maior ênfase no funcionamento integral dos idosos? A pergunta foi formulada sob a forma de um questionário escrito, para o qual foram apresentadas 11 definições de fragilidade de estudos prévios (Gobbens, Luijkx, Wijnen-Sponselee, & Schols, 2010a).

Como resultado deste estudo, foram formulados dois princípios: 1) a fragilidade tem uma essência multidimensional; 2) a fragilidade deve ser considerada como um processo contínuo. Neste estudo, alguns especialistas quiseram adicionar um terceiro princípio: 3) a fragilidade deve ser diferenciada da incapacidade. Assim sendo, a fragilidade foi definida por Gobbens e os seus colaboradores como um estado dinâmico que afeta um indivíduo que sofre perdas em um ou mais domínios do funcionamento humano, seja ele físico, psicológico ou social, causadas pela influência

de uma série de variáveis que aumentam o risco de resultados adversos (Gobbens, Luijkx, et al., 2010a).

Posteriormente, com base no modelo “Um quadro de trabalho em desenvolvimento” (Bergman et al., 2004) e considerando os princípios previamente formulados, Gobbens e os seus colaboradores criaram o Modelo Integral de Fragilidade (Gobbens, Luijkx, Wijnen-Sponselee, & Schols, 2010b) (Figura 5).

No sentido de se operacionalizar este modelo, foram identificados os seguintes componentes: nutrição, mobilidade, atividade física, força, resistência, equilíbrio, cognição, funções sensoriais, humor, *coping*, relações sociais e suporte social (Gobbens, Luijkx, et al., 2010b). Estes componentes foram considerados o ponto de partida para a criação do instrumento de avaliação da fragilidade nas pessoas idosas denominado o “*Tilburg Frail Indicator*” (TFI) (Gobbens, van Assen, Luijkx, Wijnen-Sponselee, & Schols, 2010).

O TFI é constituído por duas partes, a primeira, “A”, com determinantes do curso de vida, condições socioeconómicas, nível educacional, bem como fatores sociodemográficos (idade, sexo, estado civil e etnia) e a segunda, “B”, exclusivamente sobre a fragilidade, baseada em 8 componentes de domínio físico, 4 de domínio psicológico e 3 de domínio social (Quadro 8).

Este instrumento foi aplicado a 479 pessoas, de 75 anos ou mais, residentes na comunidade da municipalidade de Roosendaal na Holanda, tendo sido separadas em duas amostras. A primeira amostra foi constituída por 245 sujeitos com o objectivo de avaliar a validade do TFI, mediante uma bateria de testes e medições físicas, entre os quais o TFI e a versão abreviada do teste “*World Health Organization Quality of Life*” (WHOQOL-BREF), sendo estes últimos testes aplicados novamente após uma semana. A segunda amostra destinou-se a avaliar o valor preditivo do teste, no qual os sujeitos completaram só a parte B do TFI, além de WHOQOL-BREF, *Groningen Activity Restriction Scale* e cinco indicadores sobre a utilização dos serviços de saúde, nomeadamente, visitas ao médico, hospitalização, necessidade de cuidados pessoais, necessidade de cuidados de enfermagem e necessidade de cuidados informais, e, de igual modo, avaliar os resultados adversos. Um subgrupo de 343 sujeitos seleccionados das duas amostras completaram o TFI passado um ano e 226 repetiram o TFI após mais duas semanas (Gobbens, van Assen, et al., 2010).

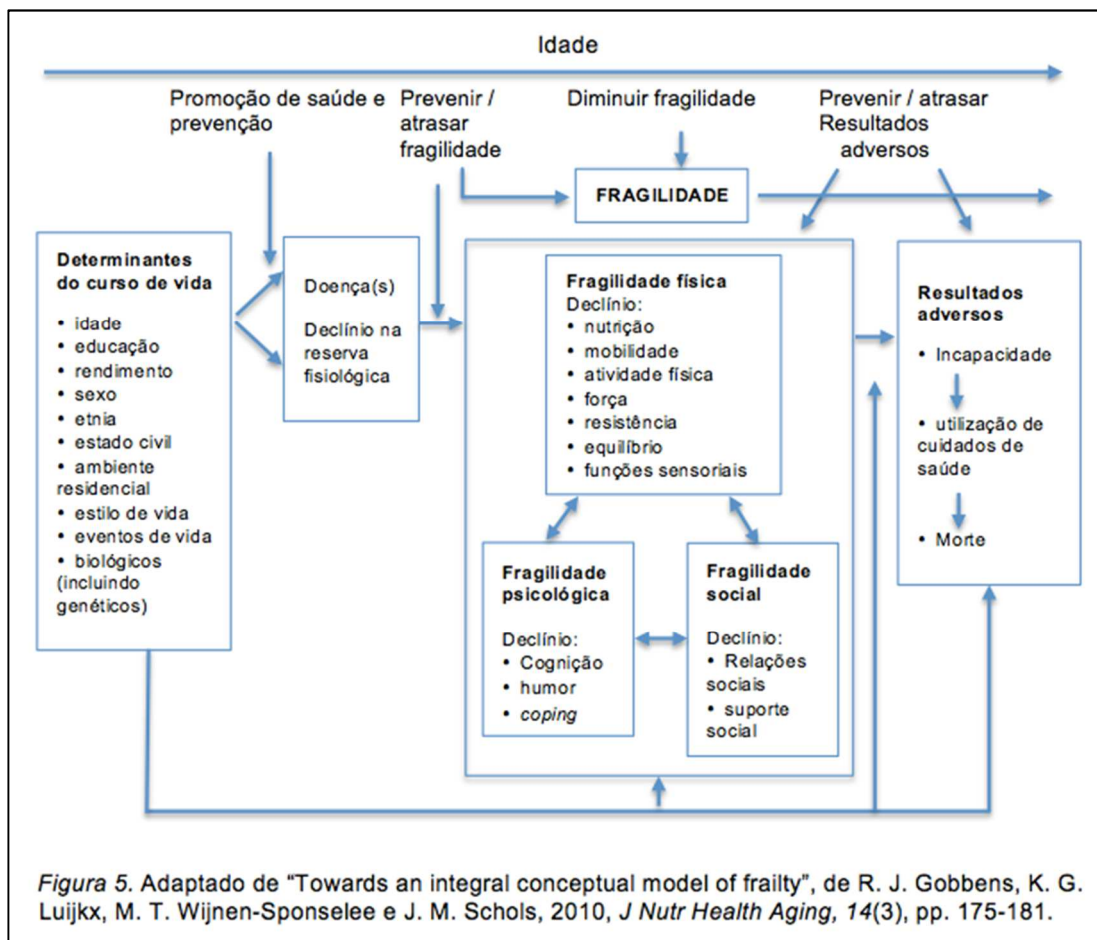


Figura 5. Modelo Integral de Fragilidade de Gobbens

Os resultados do domínio físico deste estudo previram significativamente os resultados adversos como incapacidade, necessidade de cuidados pessoais, cuidados de enfermagem e cuidados informais, mas não as visitas ao médico e hospitalizações. A consistência interna do TFI foi boa de modo geral, com exceção do domínio social. Assim sendo, o TFI fornece uma base para uma avaliação mais abrangente de fragilidade nas pessoas idosas e cria bases para futuras investigações de mais longa duração. Em Portugal a escala foi adaptada culturalmente e validada por Coelho et al. (2015) (Coelho, Santos, Paúl, Gobbens, & Fernandes, 2015).

Quadro 8. Domínios do *Tilburg Frail Indicator*

DOMÍNIOS	COMPONENTES
Domínio físico	Perda de peso inexplicável Dificuldade em caminhar Debilidade nas mãos Esgotamento físico Estado de saúde físico Equilíbrio Problemas de visão Problemas de audição
Domínio psicológico	Cognição Sintomatologia depressiva Ansiedade <i>Coping</i>
Domínio social	Vive sem companhia Relações sociais Suporte social

Nota. Adaptado de “Tilburg Frailty Indicator: Psychometric Properties”, de R. J. Gobbens, M. A. van Assen, K. G. Luijckx, M. T. Wijnen-Sponselee e J. M. Schols, 2010, *J Am Med Dir Assoc*, 11(5), pp. 344-355.

A Síndrome da Fragilidade

Os modelos de fragilidade apresentados previamente envolvem múltiplos fatores de risco externos e internos relacionados com o indivíduo, demonstram que a condição de idoso frágil retrata um estado de vulnerabilidade que predispõe o sujeito a resultados adversos para a sua saúde, embora evidenciem a falta de consenso sobre o conceito de fragilidade. Além do mais, existem dificuldades em qualificar a fragilidade como síndrome.

Do ponto de vista médico, a diferenciação entre doença e síndrome é muito clara. A doença é uma entidade clínica com patogénese e etiologia definidas, que se manifesta por um ou mais sintomas ou sinais clínicos, tendo uma base anatómica, fisiológica, metabólica ou etiológica clara. Já a síndrome é de etiologia e/ou

patogênese desconhecidas e apresenta uma combinação complexa de sinais e sintomas clínicos. No entanto, uma síndrome pode ser classificada como doença, a partir do momento em que a sua etiologia e/ou patogênese são esclarecidas (Olde Rikkert, Rigaud, van Hoeyweghen, & de Graaf, 2003) (Figura 6).

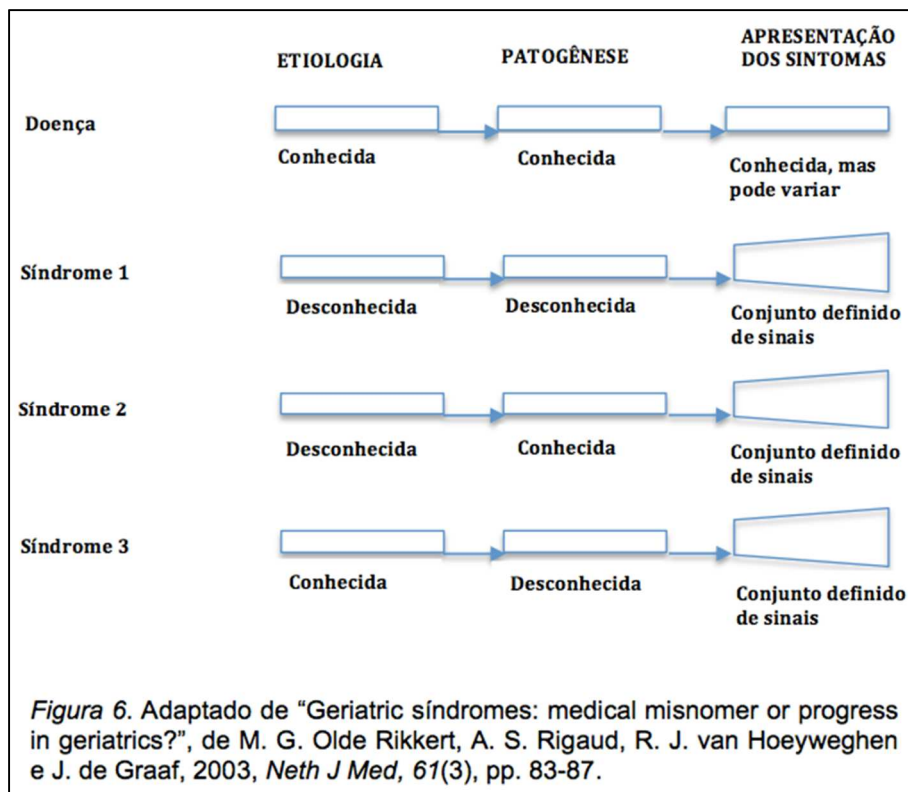


Figura 6. Representação esquemática de doença e síndrome

A fragilidade é classificada como uma síndrome geriátrica por apresentar deficiências multiorgânicas de origem mono ou multifatorial, que tornam a pessoa idosa vulnerável. Um modelo conceitual expõe que as síndromes geriátricas são produzidas por fatores de risco comuns que, em última análise, podem levar à fragilidade, sendo que, mediante mecanismos de feedback, podem originar-se novos fatores de risco e, conseqüentemente, novas síndromes geriátricas, o que se traduz em resultados adversos para a saúde (Figura 7) (Inouye, Studenski, Tinetti, & Kuchel, 2007).

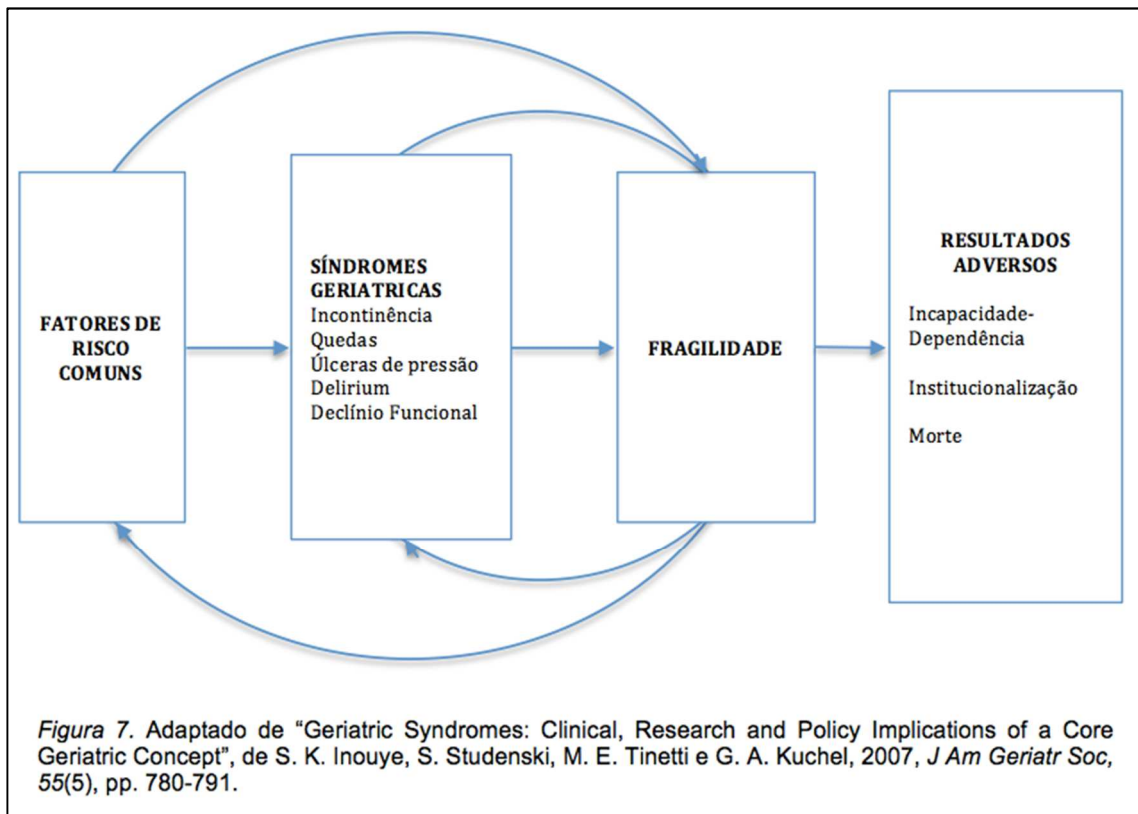


Figura 7. Modelo conceitual sobre os fatores de risco e síndromes geriátricas

3.6.1. Instrumentos de avaliação da fragilidade

A fragilidade tem sido muito estudada em pessoas idosas residentes na comunidade, mas menos explorada em grupos com patologias específicas, como os doentes com DRCT.

Nos doentes com DRCT, o risco de incapacidade, hospitalização e morte continua elevado apesar dos esforços para corrigir as complicações próprias da doença, como a anemia, HTA, inflamação ou hiperparatireoidismo, o que tem levado a investigar outros fatores potencialmente implicados. Deste modo, nos últimos anos, têm sido realizadas algumas pesquisas focadas no estudo da fragilidade do doente em diálise, utilizando os instrumentos disponíveis para a avaliação da fragilidade nas pessoas idosas. Estes instrumentos são de tipo genérico, com a vantagem de permitirem comparações entre doentes com diferentes patologias.

A maioria desses instrumentos está fundamentada: 1) no Fenótipo de Fragilidade, no qual predomina a avaliação motora e da atividade, que resulta na categorização do sujeito como robusto, pré-frágil ou frágil e 2) no Índice de Fragilidade, no qual são avaliados fatores funcionais, psicológicos, cognitivos, sociais e comorbidades, que resulta numa maior pontuação de fragilidade quanto maior for o número de condições identificadas.

Em seguida, apresentamos alguns dos instrumentos mais utilizados na avaliação da fragilidade nos doentes com DRCT.

Fenótipo de fragilidade

Este instrumento para avaliação de pessoas idosas na comunidade foi desenvolvido por Fried e os seus colaboradores com dados do *Cardiovascular Health Study*. Baseia-se em 5 critérios (perda de peso, fraqueza, exaustão, lentidão e baixo nível de atividade) e define três níveis: “frágil”, quando o sujeito apresenta 3 ou mais destes critérios, “pré-frágil”, quando apresenta um ou dois critérios e “robusto” na ausência destes critérios. (Fried et al., 2001). Os indicadores dos critérios utilizados para definir o fenótipo de fragilidade estão sintetizados no Quadro 9.

Nos estudos de fragilidade dos doentes com DRCT, o Fenótipo de Fragilidade é o instrumento mais utilizado; contudo, alguns dos seus critérios, principalmente a fraqueza e a lentidão, são avaliados com diferentes escalas ou métodos (Chowdhury, Peel, Krosch, & Hubbard, 2017).

Baseado no Fenótipo de Fragilidade, um estudo sobre fragilidade nos doentes em diálise propõe o conceito de “Fenótipo de Fragilidade Renal” para descrever os doentes com DRCT que têm associada fragilidade, nos quais as alterações metabólicas e músculo-esqueléticas elevam o risco de osteopenia, fratura por compressão vertebral e alterações na distribuição da gordura corporal. Este conceito pretende combinar os fatores de vulnerabilidade geriátrica, dados de sobrevivência e comorbidades para classificar o doente com DRCT como: 1) saudável, quando é um doente de diálise ideal ou candidato a transplante; 2) vulnerável, quando é um candidato típico para diálise ou com numerosas hospitalizações e resultados imprevisíveis e 3) frágil, quando é propenso a resultados fracos em 6-12 meses, com elevado risco de hospitalizações ou institucionalizados por incapacidade, défice cognitivo ou demência (Swidler, 2013). Embora a sua operacionalização não tenha

sido realizada, este estudo salienta a importância da identificação de fragilidade no doente com DRCT, incluindo outros fatores distintos dos avaliados na pessoa idosa, e considerando que a DR parece partilhar alguns dos fatores etiológicos de fragilidade, ainda que a evolução para a fragilidade não seja obrigatória em todos os doentes com DRCT.

Quadro 9. Critérios utilizados para definir o Fenótipo de Fragilidade

CRITÉRIO	INDICADOR	INSTRUMENTO
1. Perda de peso	Perda de peso não intencional no último ano, $\geq 5\%$ do peso corporal no ano anterior	Medição direta do peso
2. Fraqueza	Diminuição da força	Medição com o dinamómetro
3. Exaustão	Autorrelato de fadiga	Identificado por duas perguntas da Escala de Depressão do CES-D
4. Lentidão	Velocidade da marcha	Indicada em segundos numa distância de 4,6 m
5. Baixo nível de atividade	Resultado calculado de quilocalorias (kcal) gastas por semana	Medido em função do autorrelato das atividades e exercício físico realizados

Nota. CES-D = *Center for Epidemiologic Studies Depression*. Adaptado de “Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype”, de L. P. Fried, et al., 2001, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(3), pp. 146-156.

Escala Clínica de Fragilidade

Esta escala, baseada no Índice de Fragilidade de Rockwood, contempla 20 défices clínicos de diferentes graus de complexidade, tendo sido desenvolvida no âmbito do estudo CSHA. Os resultados são apresentados numa escala progressiva de 7 pontos que classifica a pessoa idosa nas categorias Robusto, Bom-estado geral,

Bom-estado geral com tratamento de comorbilidades, Aparentemente vulnerável, Fragilidade leve, Fragilidade moderada e Fragilidade severa, de acordo com a capacidade funcional, o controlo da sintomatologia das doenças prévias e o nível de dependência para realizar as atividades instrumentais e básicas da vida diária (Rockwood et al., 2005). A categorização desta escala está especificada no Quadro 10.

Quadro 10. Categorias da Escala Clínica de Fragilidade

CATEGORIA	INDICADOR
1. Robusto	Ativo, energético, motivado, em forma, exercita regularmente
2. Bom-estado geral	Sem doença ativa
3. Bom-estado geral com tratamento de comorbilidades	Sintomas da doença bem controlados
4. Aparentemente vulnerável	Independentes, mas apresentam sintomas da doença
5. Fragilidade leve	Dependentes para as AIVD
6. Fragilidade moderada	Dependentes para as AIVD e ABVD
7. Fragilidade severa	Completamente dependentes ou doentes em fases terminais

Nota. AIVD = atividades instrumentais da vida diária, ABVD = atividades básicas da vida diária. Adaptado de “A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people”, de K. Rockwood, X Song, C. MacKnight, H. Bergman, D. B. Hogan, I. McDowell e A. Mitnitski, 2005, *CMAJ*, 173(5), pp. 489-495.

Escala FRAIL

Esta escala de avaliação de fragilidade baseia-se nos critérios de Fried, aos quais adiciona o componente de comorbilidades. Foi desenvolvida durante o estudo “*The African American Health*”, realizado em 998 pessoas com idades entre os 49 e 65 anos, afro-americanas residentes em Saint Louis, de dois estratos socioeconómicos diferentes. Para este estudo, foram considerados resultados adversos a alteração nas ABVD e AIVD, no teste “Short Physical Performance Battery”, na velocidade da marcha, no teste de suporte numa perna, na força de preensão, em quedas, testes de laboratório e morte após 9 anos de *follow-up*. A escala FRAIL é composta por 5 perguntas simples, de resposta autorrelatada sobre 5 componentes: exaustão, resistência, deambulação, comorbilidades e perda de peso (Quadro 11). A escala tem no máximo 5 pontos: as pontuações de 3 a 5 indicam fragilidade, de 1 a 2 pré-fragilidade e de 0 robustez. Cada resposta “sim” foi pontuada com 1, a comorbilidade foi pontuada com 1 para os indivíduos que relataram 5 ou mais doenças numa lista de 11, a perda de peso foi pontuada com 1 para os indivíduos com perda de peso de 5% ou mais nos últimos 12 meses (Morley, Malmstrom, & Miller, 2012).

A correlação da escala FRAIL com os marcadores de ABVD e AIVD foi considerada boa no teste “*Short Physical Performance Battery*”, na velocidade da marcha, no teste de suporte numa perna, na força de preensão, nos marcadores associados à fragilidade. Foi também verificada uma associação da fragilidade aos marcadores de inflamação crónica, nomeadamente: recetores de citoquina solúvel e PCR. Finalmente, demonstrou-se um significativo valor preditivo de mortalidade e incapacidade nas ABVD e AIVD, depois de 9 anos de *follow-up* nos sujeitos identificados como frágeis e pré-frágeis (Morley et al., 2012).

Quadro 11. Componentes da escala FRAIL

COMPONENTE	ITEM
Exaustão	Nas últimas quatro semanas, durante quanto tempo se sentiu cansado/a?
Resistência	Tem dificuldade em subir 10 lanços de escada sem descansar ou sem ajuda?
Deambulação	Tem dificuldade em andar várias centenas de metros sozinho/a e sem ajuda?
Comorbilidades	Um médico disse-lhe que tem uma das seguintes doenças: HTA, diabetes, cancro, DPC, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina, asma, artrite, acidente vascular cerebral ou doença renal.
Perda de peso	Perdeu mais de 5 kg nos últimos 12 meses.

Nota. HTA = hipertensão arterial, DPC = doença respiratória crónica. Adaptado de “A Simple Frailty Questionnaire (Frail) Predicts Outcomes In Middle Aged African Americans”, de J. E. Morley, T. K. Malmstrom e D. K. Miller, 2012, *J Nutr Health Aging*, 16(7), pp. 601-608.

Escala de Fragilidade de Edmonton

A escala de Edmonton baseia-se no modelo dinâmico de fragilidade de Rockwood, foi desenvolvida para ser aplicada aos idosos hospitalizados e em ambulatório, podendo ser preenchida em 5 minutos. Tem uma pontuação máxima de 17 valores, o que representa o maior nível de fragilidade, e avalia 10 domínios, entre os quais, cognitivo, estado de saúde, independência funcional, suporte social, uso de medicação, nutrição, humor, continência, equilíbrio e mobilidade, sobrecarga da doença, apresentados no Quadro 12 (Rolfson, Majumdar, Tsuyuki, Tahir, & Rockwood, 2006).

A escala foi desenvolvida num estudo com 158 doentes, com uma média de 80,4 anos de idade e incluiu principalmente doentes residentes na comunidade e 1% de doentes institucionalizados. Para avaliar a validade e a confiabilidade, esta escala foi comparada com o *Comprehensive Geriatric Assessment* e com o *Geriatrician's Clinical*

Impression of Frailty, que inclui 9 itens para síndromes geriátricas e 6 itens sobre doenças agudas atípicas (Rolfson et al., 2006).

Quadro 12. Domínios da Escala de Fragilidade de Edmonton

DOMÍNIO	ITEM
Cognição	Teste do desenho do relógio
Estado de saúde geral	Quantas vezes foi hospitalizado no ano passado? Em geral, como descreveria a sua saúde?
Independência funcional	Em quantas das seguintes atividades precisa de ajuda (preparação de refeições, compras, mobilidade, usar o telefone, limpar, lavar roupa, administração do dinheiro, tomar a medicação)?
Suporte social	Conta com alguém capaz de atender às suas necessidades quando precisa de ajuda?
Uso de medicação	Usa mais de cinco medicamentos regularmente? Às vezes esquece-se de tomar a sua medicação?
Nutrição	Perdeu peso recentemente de tal forma que a sua roupa ficou mais solta?
Humor	Costuma sentir-se triste ou deprimido?
Continência	Tem um problema com a perda de urina involuntária?
Equilíbrio e mobilidade	<i>Timed Get Up and Go</i>

Nota. Adaptado de “Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale”, de D. B. Rolfson, S. R. Majumdar, R. T. Tsuyuki, A. Tahir e K. Rockwood, 2006, *Age Ageing*, 35(5), pp. 526-529.

Groningen Frailty Indicator

O Indicador de Fragilidade de Groningen é uma escala desenvolvida no sentido de selecionar os melhores candidatos para uma intervenção, utilizando a idade cronológica e a fragilidade como critérios de seleção. É composto por 15 itens de rápido preenchimento, avalia 4 domínios da funcionalidade, tais como condição física, cognitiva, social e psicológica, detalhados no Quadro 13. Foi operacionalizado no contexto de um estudo com 1338 pessoas idosas de 65 anos ou mais, residentes na comunidade de 6 municipalidades da região norte da Holanda. Neste estudo, a idade foi considerada como uma variável contínua, tendo também sido avaliadas as capacidades de autogestão com a escala Self-Management Ability Scale 30. Foram considerados moderadamente frágeis os sujeitos com pontuação de 4 ou mais. Nesta abordagem, evidenciou-se que a fragilidade é um melhor critério de seleção, relacionada com o declínio das capacidades de autogestão, do que a idade cronológica (Schuurmans, Steverink, Lindenberg, Frieswijk, & Slaets, 2004).

Quadro 13. Domínios do Indicador de Fragilidade de Groningen

DOMÍNIO	ITEM
Funcional	Mobilidade Fadiga Visão Audição Nutrição Múltiplos problemas de saúde
Cognitivo	Cognição
Social	Isolamento emocional
Psicológico	Depressão Ansiedade

Nota. Adaptado de “Measurement Properties of the Groningen Frailty Indicator in Home-Dwelling and Institutionalized Elderly People”, de L. L. Peters, H. Boter, E. Buskens e J. P. Slaets, 2012, *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(6), pp. 546-551.

The Kihon checklist

Este instrumento é um questionário de 7 categorias, entre as quais: força física, estado nutricional, função oral, confinamento em casa, estado cognitivo, risco de depressão e uma categoria calculada pelo somatório das 20 primeiras perguntas. A lista de verificação é formada por 25 perguntas, a pontuação máxima é de 25, e representa o estado de fragilidade alta, e a mínima de 0, sem fragilidade (Quadro 14). A lista foi validada no contexto de um estudo realizado no Japão em 14636 pessoas idosas com idade superior a 65 anos, das quais 483 precisaram de cuidados a longo prazo no decurso do período de *follow-up* de um ano, num total de 5560 identificados inicialmente como frágeis (Tomata et al., 2011).

Quadro 14. Domínios do *Kihon Checklist*

DOMÍNIO	PERGUNTA
	<ol style="list-style-type: none">1. Consegue andar de autocarro ou comboio sem necessidade de ajuda?2. Faz compras no seu dia a dia sem necessidade de ajuda?3. Administra a sua conta/poupança bancária sozinho(a)?4. Vai a casa dos seus amigos?5. Conversa com os seus familiares ou amigos?
Força física	<ol style="list-style-type: none">6. Sobe escadas sem o apoio do corrimão ou parede?7. Levanta-se da cadeira sem usar o braço da mesma como apoio?8. Caminha mais do que 15 minutos?9. Sofreu alguma queda no último ano?10. Sente medo de cair?
Estado nutricional	<ol style="list-style-type: none">11. Nos últimos 6 meses, emagreceu 2 a 3 quilos (sem estar de dieta)?12. Qual é a sua altura? ____ m. Qual é o seu peso? ____ kg. IMC menor do que 18,5?

Função oral	13. É correto afirmar que não consegue comer alimentos de consistência dura tão bem como há 6 meses? 14. Engasga-se quando toma chá ou sopa? 15. Sente-se desconfortável com a sensação de boca seca?
Confinamento em casa	16. Sai de casa mais do que uma vez por semana? 17. Em comparação com o último ano, tem saído menos de casa?
Função cognitiva	18. As pessoas têm chamado a sua atenção quanto ao seu esquecimento, como: “está sempre a fazer as mesmas perguntas”? 19. Faz ligações telefónicas verificando o número de telefone? 20. É correto afirmar que “às vezes, não sabe que dia ou mês é hoje”?
Risco de depressão	21. Nas últimas 2 semanas, esteve insatisfeito com a sua vida diária? 22. Nas últimas 2 semanas, achou sem graça as atividades com as quais se divertia antes? 23. Nas últimas 2 semanas, sentiu dificuldade ao fazer coisas que antes achava fáceis de fazer? 24. Nas últimas 2 semanas, sentiu que já não é útil para os outros? 25. Nas últimas 2 semanas, sentiu-se exausto sem razão?

Nota. Adaptado de “Validation of the Kihon Checklist for predicting the risk of 1-year incident long-term care insurance certification: the Ohsaki Cohort 2006 Study”, de Y. Tomata et al., 2011, *Nihon Koshu Eisei Zasshi*, 58(1), pp. 3-13.

3.6.2. Fragilidade e doença renal crónica

A relação entre DRC e fragilidade não é completamente compreendida. No entanto, tem-se observado a associação de fragilidade, alterações nutricionais,

sarcopenia e inflamação nos doentes com DRCT (Kooman et al., 2017), o que sugere uma patogénese comum entre a síndrome da fragilidade e a DRC (Figura 8).

As alterações nutricionais relacionadas com as restrições de ingestão de proteínas na dieta e a anorexia estão presentes numa grande percentagem de doentes com DRCT (Kim et al., 2013), sendo fatores associados à diminuição da massa de tecido magro (LTM), ao aumento da massa de tecido gordo (obesidade sarcopénica) (Marcelli et al., 2015) e à expressão de marcadores inflamatórios nos doentes com DRCT (Kooman et al., 2017). Assim sendo, a eficiência energética diminuiu e o gasto de energia proteica é elevado nestes doentes (Kim et al., 2013).

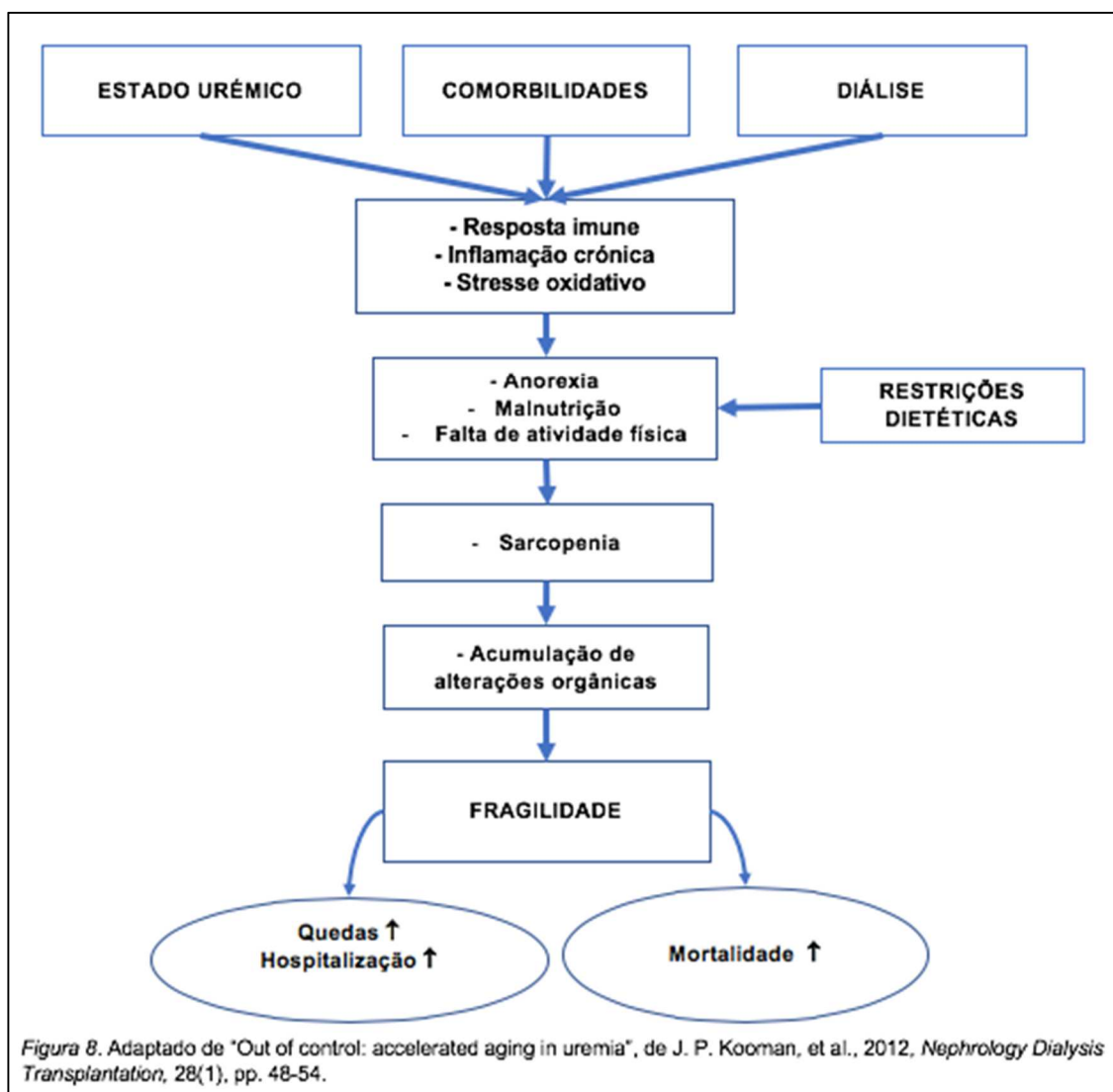


Figura 8. Fatores associados ao estado de fragilidade no doente em diálise

Além disso, tem-se evidenciado uma relação inversa entre o fator inflamatório e a capacidade física nos doentes com DRCT (Dungey, Hull, Smith, Burton, & Bishop, 2013). Porém, há estudos que demonstram que os doentes com DRCT que realizam atividade física por rotina mantêm um bom nível de massa corporal magra (LBM) e um risco de mortalidade diminuído quando comparados com doentes que não realizam atividade física (Roshanravan et al., 2013).

Nos últimos anos, desenvolveram-se vários estudos que avaliam a fragilidade na DRCT e que exploram os fatores de risco implicados ou o impacto desta síndrome. A Tabela 5 sintetiza esses estudos, do mesmo modo que menciona algumas características específicas dos mesmos, escalas utilizadas e resultados identificados no âmbito da fragilidade.

Tabela 5. Estudos sobre fragilidade no doente renal

Autores/Estudo	País	Desenho do Estudo	Participantes (Amostra, Género, Idades)	Avaliação de fragilidade	Resultados (Prevalência, Marcadores Clínicos, Laboratório, Diálise)
Goto et al., 2019 GOLD	Holanda	Transversal	285 (196 no início da diálise, 89 em tratamento conservador) 36% Mulheres ≥65	1. FFP 2. GFI	62% FFP- 46% GFI (no grupo de diálise) 64% FFP- 40% GFI (no grupo de tratamento conservador) Alteração da capacidade funcional
Schopmeyer et al., 2019 <i>Cohort study</i>	Holanda	Longitudinal 30 dias	139 (doentes renais transplantados) 62,6% Homens 51,8±10,4	1. GFI	23,7% frágeis Complicações pós-operatórias após 30 dias avaliadas com o <i>Comprehensive Complication Index</i>
Van Pilsum Rasmussen et al., 2018 <i>Cohort study</i>	EUA	Transversal	460 39% Mulheres ≥18 (65,2±12,0)	1. FFP	20% frágeis, dos quais só 27 doentes (6%) se autodefinia como frágil Neste estudo, tanto médicos como doentes com DRCT consideraram que a perda de peso não é relevante para a fragilidade e identificaram novos componentes
Chao et al., 2017 COGENT	China	Transversal	36 37% Homens 68,9 ±10,4	1. <i>Simple FRAIL Scale</i>	54,3% <i>moderada</i> ou severamente frágil Superior nas mulheres Aumenta com a idade Hemoglobina baixa Creatinina sérica baixa Kt/V (0,02) e URR (0,01) elevados
Lee et al., 2017	Coreia	Longitudinal	46	1. CGA	Antes da HD:

<i>SNUBH</i>		17,7 (12,4-21,1) meses desde o início da HD	63% Homens ≥65		32,6% Superior nas mulheres IMC baixo MNA score baixo Circunferência do braço baixa Comorbilidades 93,5% Albumina sérica baixa Depois de 12 meses (n=29): A fragilidade diminui de 32,6 – 20,7% Aumento da albumina sérica p<0,001 Aumento do MNA Aumento da circunferência do braço
Johansen et al., 2017 ACTIVE/ADIPOSE	EUA	Longitudinal	762 40,7% Mulheres >18	1. FFP	31,5% Superior nas mulheres Superior nos idosos Origem hispânica Comorbilidades: diabetes, doença cardíaca aterosclerótica e IC. Hospitalização no último ano Albumina sérica baixa Interleucina 6 alta
Clark et al., 2017 <i>Cohort study</i>	Canadá	Transversal	98 57% Homens >18	1. Modified definition of FFP 2. DMMS 3. CFS 4. FACT 5. FI	33-78% Neste estudo de comparação, os instrumentos FACT, CFS e DMMS resultaram altamente sensíveis à fragilidade
Lee et al., 2017 <i>South Korea Cohort Study</i>	Coreia	Longitudinal	1658 55,7% Homens ≥20	1. Korean version of the kidney disease quality of	34,8% frágeis e 45,7% pré-frágeis Superior nas mulheres Aumenta com a idade

				<i>life SF 36</i>	IMC alto Desempregados Baixo nível educativo Comorbilidades: diabetes, doença cardiovascular e cerebrovascular Potássio sérico baixo Fósforo sérico baixo
Drost, Kalf, Vogtlander, & van Munster, 2016 <i>Cohort study</i>	Holanda	Transversal	95 (HD, DP, pré-diálise) 41% Mulheres ≥18 (65,2±12,0)	1. FI 2. FFP	36,8% frágeis (43,6% nos ≥65) Superior nas mulheres Sem relação com a idade CCI alto
Johansen et al., 2016 ACTIVE/ADIPOSE	EUA	Longitudinal 1,7 (1,4-2,4) anos	762 40,7% Mulheres ≥18 (57,1±14,2)	1. FFP	31% frágeis Superior nas mulheres Aumenta com a idade Comorbilidades: diabetes, doença arterial periférica, enfarte cerebral, doença ataque isquémico transitório Cateter venoso central Albumina sérica baixa PCR alta Mortalidade alta no <i>follow-up</i>
Iyasere et al., 2015 FEPOD	Irlanda e Reino Unido	Transversal	251 (129 DP e 122 HD) 58,9% Homens DP e 59,8% HD ≥60 (76 DP e 75 HD)	1. CFS	48% frágeis (51,9% DP, 42,6% HD).
McAdams-DeMarco et al., 2015	EUA	Longitudinal 1 ano (desde o	324 (no início de HD)	1. FFP	34% frágeis, 37,7% fragilidade intermédia Função cognitiva diminuída

PACE		início da HD)	56,5% Homens ≥18 (54,8 SD 13,3)		Comorbilidades: obesidade, doença cerebrovascular
Alfaadhel et al., 2015 <i>Cohort study</i>	Canadá	Longitudinal	390 67% Homens ≥18 (63±15)	1. CFS	53% vulneráveis e fragilidade severa, 26% fragilidade média a severa Superior nos idosos CCI alto Albumina sérica baixa Mortalidade alta
Chao et al., 2015 <i>Cohort study</i>	China	Transversal	46 43% Homens 67,3±11,9	1. <i>Strawbridge questionnaire</i> 2. Edmonton 3. <i>Simple FRAIL Scale</i> 4. GFI 5. <i>G8 questionnaire</i> 6. TFI	Neste estudo de comparação, o instrumento Simple FRAIL Scale teve alta correlação com as complicações da diálise em doentes renais em HD de zonas rurais comparado com os outros instrumentos Superior nos idosos CCI alto Albumina sérica baixa Ferritina sérica aumentada
Salter et al., 2015 <i>Cohort study</i>	EUA	Transversal	146 46,6% Mulheres 61 (53-70)	1. FFP 2. Relatório do nefrologista 3. Relatório da enfermeira 4. Autorrelatório do doente	Estudo de comparação entre a fragilidade e a percepção da fragilidade demonstrou que a última é inadequada para avaliar a fragilidade
Meulendijks et al., 2015 <i>Cohort study</i>	Holanda	Longitudinal 6 anos	63 63% Homens ≥65 (66-92)	1. GFI	45% frágeis Hospitalização e Mortalidade altas no <i>follow-up</i>

Nota. GOLD = Geriatric Assessment in OLder Patients Sartin Dialysis Study; FFP = Fried Frailty Phenotype; GFI = Groningen Frailty Indicator; DRCT = doença renal crónica terminal; COGENT = COhort Of GERiatric Nephrology in NTUH study group; UUR = taxa de redução da ureia; SNUBH = Dialysis center at Seoul National University Bundang Hospital; HD = hemodiálise; CGA = Comprehensive Geriatric Assessment; IMC = índice de massa corporal; MNA = Mini Nutritional Assessment; ACTIVE/ADIPOSE = A Cohort to Investigate the Value of Exercise/Analyses Designed to Investigate the Paradox of Obesity in ESRD; IC = insuficiência cardíaca; DMMS = Dialysis Morbidity Mortality Study definition; CFS = Clinical Frailty Scale; FACT = Frailty Assessment Care Planning Tool; FI = Frailty Index; SF 36 = Short Form Health Survey; DP = diálise peritoneal; PCR = proteína C reativa; FEDOP = Frail and Elderly Patient Outcomes on Dialysis Study; PACE = Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in ESRD; CCI = Charlson Comorbidity Index; TFI = Tilburg Frail Indicator.

3.7. Adesão aos planos terapêuticos

O interesse no estudo da adesão aos planos terapêuticos tem vindo a aumentar nos últimos anos. No entanto, a terminologia usada para descrever os diferentes comportamentos na toma da medicação é muito variada, sendo utilizados termos como adesão, *compliance*, *pharmionics*, persistência, concordância, aliança terapêutica, farmacoadesão, entre outros. Os estudos iniciais consideraram o doente como um sujeito passivo e obediente às instruções do médico no plano terapêutico, negligenciando a sua opinião. Entretanto, estudos mais recentes já abordam a perspetiva do doente na escolha e gestão do tratamento no dia a dia. Por conseguinte, o termo “*compliance*” tem vindo a ser substituído pelo termo “adesão”, que reflete mais claramente a ideia de cooperação entre o doente e o prescritor (Vrijens et al., 2012).

Os avanços na conceptualização da adesão oferecem novas oportunidades para a criação de instrumentos que permitam identificar a não adesão e intervir no comportamento relacionado com a não adesão dos doentes. Em seguida, são apresentados os modelos mais atuais sobre a adesão à medicação.

Taxonomia de adesão aos planos terapêuticos

Como resultado do projeto *Ascertaining Barriers to Compliance*, proposto pela Comissão Europeia, no contexto do *13th Annual European Society for Patient Adherence, Compliance, and Persistence meeting*, em 2009, no Reino Unido, um grupo de investigadores propõem uma nova taxonomia para se referir aos processos que descrevem as rotinas na toma de medicação. Assim sendo, ficam estabelecidos três elementos: 1) adesão à medicação, 2) gestão da adesão e 3) ciências relacionadas com a adesão (Vrijens et al., 2012).

A adesão à medicação diz respeito à toma da medicação de acordo com a prescrição médica. Este processo divide-se em três fases: a primeira é a iniciação, que se refere à primeira toma da medicação prescrita, a segunda é a implementação, que se refere às tomas desde a iniciação até à descontinuação do tratamento e, por último, a descontinuação, que é a finalização do tratamento prescrito. Para além destas três fases, temos ainda a persistência, que se refere à capacidade que o doente tem de dar continuidade ao tratamento durante períodos de tempo mais ou

menos longos, respeitando a prescrição médica desde o início até ao fim da terapia. Considerando estas fases, podemos encontrar problemas de não adesão em todas elas, sendo que a prevalência varia em cada uma das fases. Assim, o doente pode decidir não iniciar o tratamento ou iniciá-lo tardiamente (fase de iniciação), pode tomar menos doses ou doses extra (fase de implementação) ou descontinuar o tratamento precocemente (descontinuação precoce) (Vrijens et al., 2012).

A gestão da adesão é o processo de monitorização e apoio ao doente por parte do sistema de saúde, dos provedores e das redes sociais com o objetivo de conseguir o melhor uso dos medicamentos adequadamente prescritos, maximizando o benefício e minimizando os riscos (Vrijens et al., 2012).

As ciências relacionadas com a adesão são o último elemento desta taxonomia e incluem todas as disciplinas que pretendem compreender as causas e as consequências da diferença entre os medicamentos prescritos e o consumo real do doente. A complexidade deste campo resulta numa abordagem multidisciplinar entre medicina, farmácia, enfermagem, ciências comportamentais, sociologia, bioestatística e economia da saúde (Vrijens et al., 2012).

Os processos de adesão à medicação e gestão da adesão estão sintetizados na Figura 9.

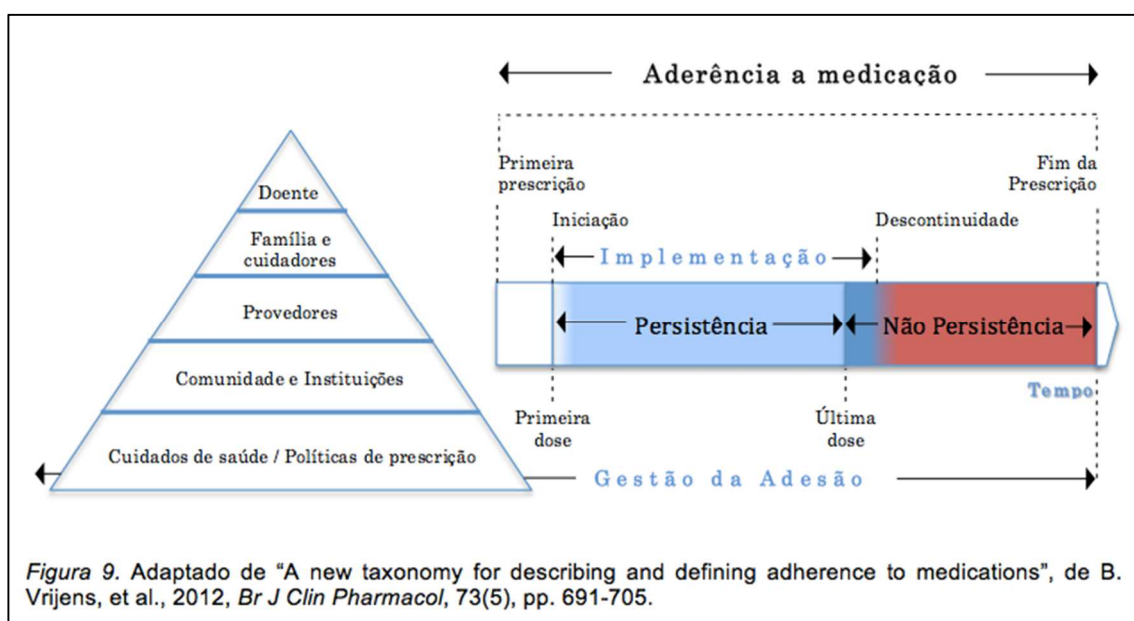


Figura 9. Processo de adesão à medicação e gestão da adesão

Modelo de adesão e persistência de Raebel

Este modelo é baseado em 315 artigos selecionados de um total de 2484, nos quais foram analisados os padrões de levantamento dos medicamentos orais prescritos registados em bases de dados eletrónicas. Os autores deste modelo propõem a definição separada de adesão e persistência, bem como uma subdivisão da adesão em adesão primária e secundária, como subtipos distintos de adesão e de persistência em estágio inicial e persistência em estágio avançado (Raebel, Schmittziel, Karter, Konieczny, & Steiner, 2013).

A adesão conota o grau ou a medida em que o doente segue as recomendações de uso da medicação especificadas pelo prescritor (p. ex., frequência/intervalo de administração, hora da toma, dosagem). Por sua vez, a persistência abrange o tempo durante o qual o doente continua o tratamento ou continua a ir levantar a prescrição à farmácia, desde o início até ao final da terapia. Neste modelo conceitual, a adesão primária é um evento único que avalia se o doente levantou ou não a primeira prescrição. Já a adesão secundária é um processo contínuo que mede se o doente levantou continuamente os medicamentos conforme prescritos durante um período de observação definido. Finalmente, após estas etapas da adesão serem reconhecidas e avaliadas, a não adesão será definida como "não adesão primária" e "não adesão secundária" (Figura 10) (Raebel et al., 2013).

Neste modelo, a persistência implica que o doente deva ter apresentado pelo menos a adesão primária, verificada com o primeiro levantamento da medicação. Os autores deste modelo propõem considerar persistência em estágio inicial aos doentes que levantaram pelo menos duas dispensações da medicação e persistência em estágio tardio aos que levantaram três ou mais dispensações da medicação. Em relação à persistência, a terminologia proposta é "não persistência em estágio inicial" e "não persistência em estágio avançado" quando não são cumpridas as condições de persistência (Figura 11) (Raebel et al., 2013).

Por último, este modelo propõe considerar a descontinuação da medicação quando não há registo de reposição da prescrição, sendo que a descontinuação pode ser iniciada pelo médico ou pelo doente. Contudo, na análise das bases de dados não é possível determinar quem iniciou a descontinuação ou distinguir entre adesão muito baixa e descontinuação (Raebel et al., 2013).

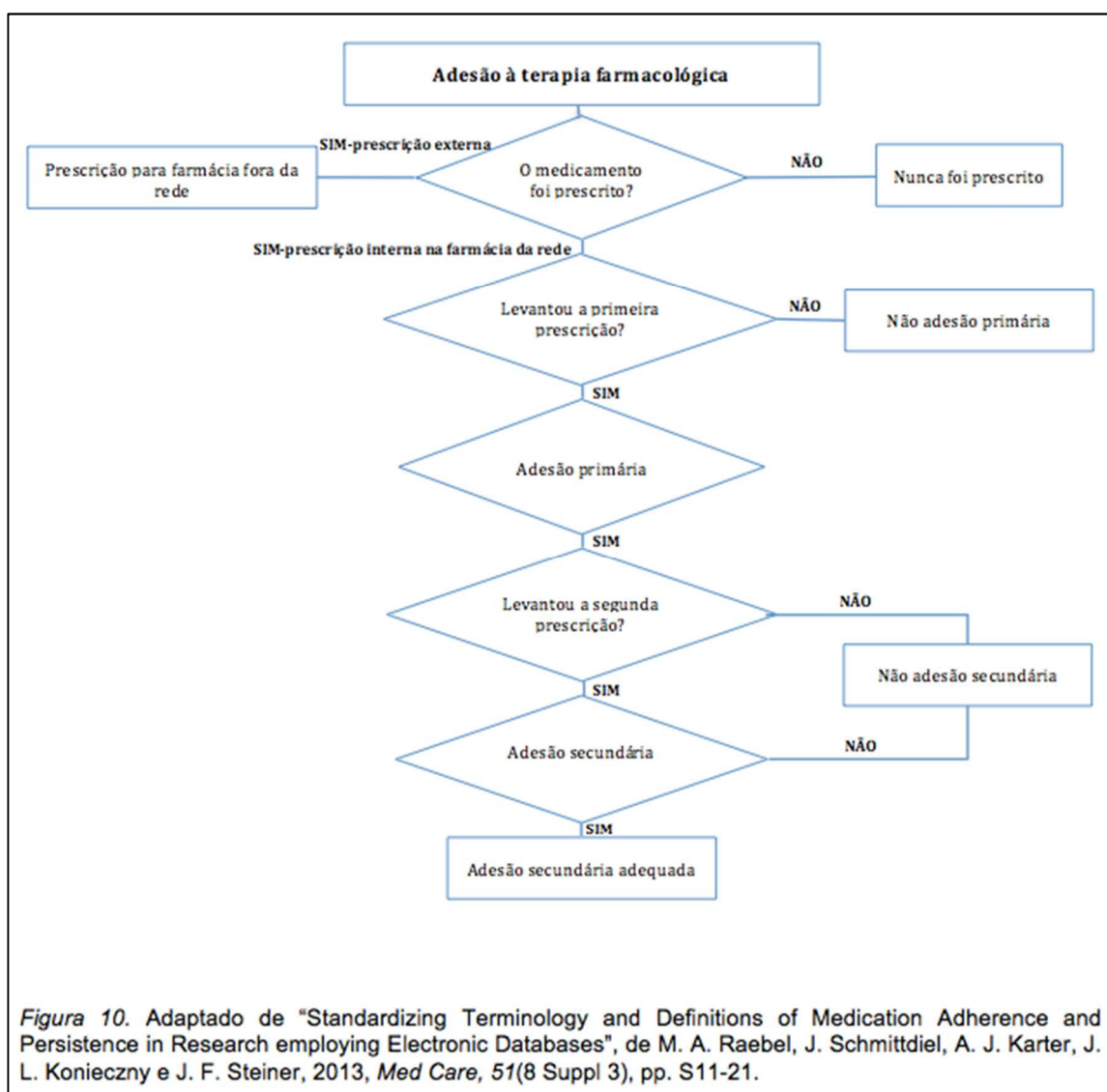


Figura 10. Adaptado de "Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research employing Electronic Databases", de M. A. Raebel, J. Schmittiel, A. J. Karter, J. L. Konieczny e J. F. Steiner, 2013, *Med Care*, 51(8 Suppl 3), pp. S11-21.

Figura 10. Modelo conceitual e terminologia de adesão à terapia farmacológica para métodos com dados eletrônicos

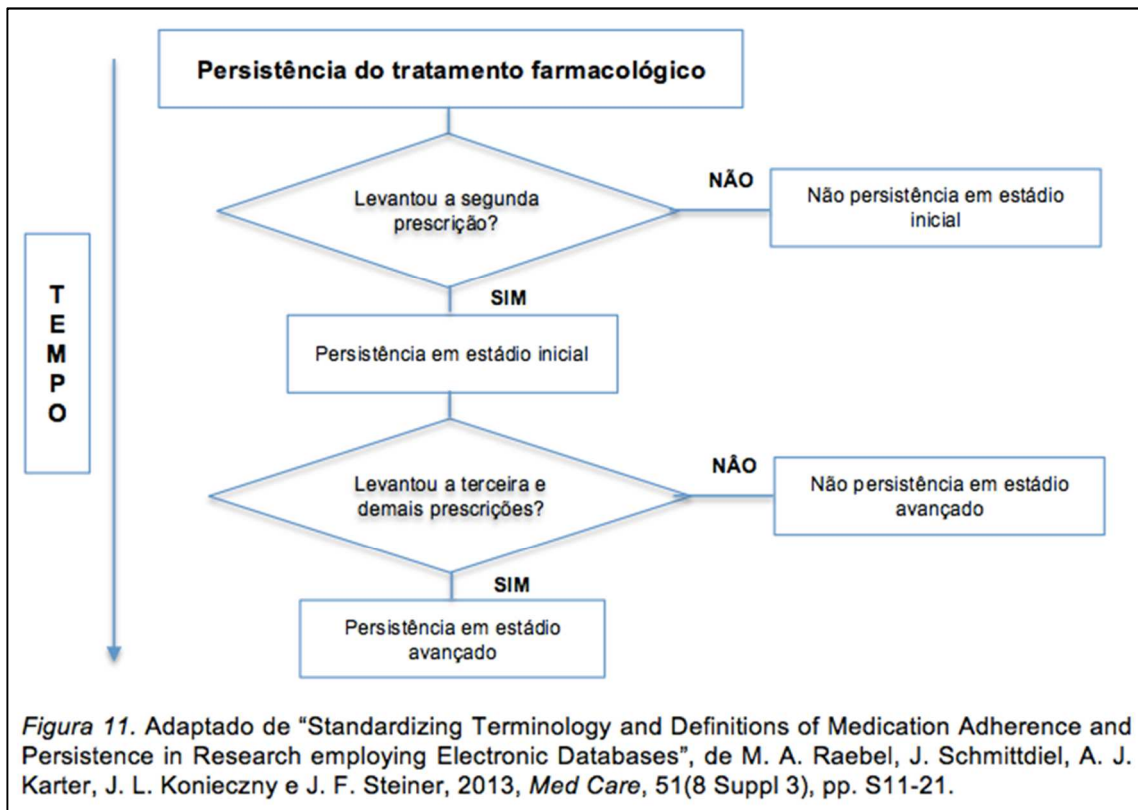


Figura 11. Modelo conceitual e terminologia de persistência à terapia farmacológica para métodos com dados eletrônicos

3.7.1 Instrumentos genéricos de avaliação da adesão utilizados no doente renal

No caso dos doentes em diálise, para além da não adesão à medicação, é também importante avaliar a não adesão às recomendações dietéticas e a restrição de líquidos. A não adesão aos planos terapêuticos compromete o sucesso das TSR; no entanto, não estão disponíveis biomarcadores de não adesão, sendo que, geralmente, são usados questionários para autorrelato da não adesão.

Morisky Medication Adherence Scale

A *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) é uma escala amplamente usada nos estudos sobre adesão, que aborda as principais dificuldades na toma de medicação dos doentes. A primeira versão, de 1986, é composta por 4 itens de

autorrelato, foi desenvolvida no contexto de um estudo com doentes hipertensos que receberam um programa educativo de 18 meses, os quais foram avaliados no final do programa, aos 2 e 5 anos, evidenciando uma associação entre as pontuações mais altas na escala de adesão a um melhor controlo da pressão arterial (Morisky, Green, & Levine, 1986). No ano de 2008, Morisky e os seus colaboradores atualizaram a escala para uma nova versão com 8 itens (MMAS-8), operacionalizada num estudo em 1367 doentes hipertensos, dos quais 61,5% com 50 ou mais anos (uma média de 52,5 anos de idade) compareciam regularmente numa clínica de HTA. Os primeiros 7 itens têm respostas dicotómicas (sim/não) e no último foi aplicado o modelo de resposta da escala Likert de 5 pontos (1 = nunca a 5 = sempre). Os autores construíram a escala com questões pela negativa, em que a resposta “não” significa adesão. A classificação varia de 0 a 8 pontos, as pontuações ≤ 6 indicam baixa adesão, 6 – 7 uma adesão média e 8 uma adesão alta. Neste estudo, a classificação média foi de 6,6 para o MMAS-8, e a sensibilidade e especificidade da escala foram de 93% e 53%, respetivamente. Além da adesão, foram igualmente avaliados alguns fatores psicossociais associados e a média da TA (calculada a partir dos valores da pressão arterial nas consultas dos últimos 6 meses, medida com um esfigmomanómetro calibrado), sendo considerados com HTA não controlada os doentes com pressão sistólica ≥ 140 mm Hg ou diastólica ≥ 90 mm Hg. Assim sendo, constatou-se que o conhecimento sobre o tratamento da pressão arterial, a satisfação do doente com os cuidados médicos, as capacidades de *coping*, o nível de stresse e a complexidade do regime terapêutico estavam significativamente associados à adesão (Morisky, Ang, Krousel-Wood, & Ward, 2008). Recentemente, uma versão da MMAS-8 foi adaptada culturalmente à população portuguesa, com base num estudo realizado em 472 doentes com HTA. Esta versão obteve o alfa de Cronbach de 0,60, apresenta uma estrutura semelhante à do MMAS-8 original e boas propriedades psicométricas (Cabral, Moura-Ramos, Castel-Branco, Fernandez-Llimos, & Figueiredo, 2018) (Quadro 15).

Quadro 15. Versão portuguesa da escala de adesão à medicação

ITENS	RESPOSTAS
1. Às vezes esquece-se de tomar os seus comprimidos para a pressão arterial?	1 Sim 2 Não
2. Nas duas últimas semanas, houve algum dia em que não tomou os seus medicamentos para a pressão arterial?	1 Sim 2 Não
3. Já alguma vez parou de tomar a sua medicação ou diminuiu a dose sem avisar o seu médico, porque se sentia pior quando os tomava?	1 Sim 2 Não
4. Quando viaja ou não está em casa, às vezes esquece-se de levar consigo os seus medicamentos?	1 Sim 2 Não
5. Ontem tomou os seus medicamentos para a hipertensão art	1 Sim 2 Não
6. Quando sente que a sua pressão arterial está controlada, por vezes deixa de tomar os seus medicamentos?	1 Sim 2 Não
7. Já alguma vez se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu esquema de tratamento para a pressão arterial?	1 Sim 2 Não
8. Com que frequência tem dificuldade em lembrar-se de tomar todos os seus medicamentos para a pressão arterial?	1 Nunca 2 Quase nunca 3 Às vezes 4 Frequentemente 5 Sempre

Nota. Adaptado de “Cross-cultural adaptation and validation of a European Portuguese version of the 8-item Morisky medication adherence scale”, de A. C. Cabral, M. Moura-Ramos, M. Castel-Branco, F. Fernandez-Llimos e I. V. Figueiredo, 2018, *Rev Port Cardiol*, 37(4), pp. 297-303.

Medida de adesão aos tratamentos

A Medida de adesão aos tratamentos (MAT) é uma escala validada para Portugal em 2001 avalia o nível de adesão na toma da medicação, sendo uma versão adaptada a partir da MMAS (Morisky, Green, & Levine, 1986). Foi operacionalizada num estudo realizado em 167 doentes, com idades compreendidas entre 32 – 87 anos, dos quais 62,9% eram mulheres, 76% hipertensos, 10,8% diabéticos e os restantes padeciam de outras doenças crónicas. Na construção desta escala foram incluídos 7 itens, tendo os 4 primeiros sido adaptados da MMAS. Metade dos participantes respondeu às questões numa escala dicotómica (sim = 0 ou não = 1), a

outra metade numa escala de Likert de 6 pontos. Os valores mais elevados no resultado final significam um maior nível de adesão; por conseguinte, nas perguntas com respostas dicotômicas efetuou-se a adição dos valores de cada item e, no caso da escala de Likert, o nível de adesão foi obtido somando os valores de cada item e dividindo pelo número de itens. Os resultados atestam uma consistência interna adequada quando os sujeitos respondem numa escala de Likert. Verifica-se igualmente a validade concorrente através da concordância na classificação como aderentes e não aderentes pela MAT e pelo método de contagem de medicamentos utilizado neste estudo (Delgado & Lima, 2001). A escala MAT é apresentada no Quadro 16.

Quadro 16. Medida de adesão aos tratamentos

ITENS	RESPOSTAS
1. Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a sua doença?	1 Sempre 2 Quase sempre 3 Com frequência 4 Por vezes 5 Raramente 6 Nunca
2. Alguma vez foi descuidado com as horas da toma dos medicamentos para a sua doença?	1 Sempre 2 Quase sempre 3 Com frequência 4 Por vezes 5 Raramente 6 Nunca
3. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por se ter sentido melhor?	1 Sempre 2 Quase sempre 3 Com frequência 4 Por vezes 5 Raramente 6 Nunca
4. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	1 Sempre 2 Quase sempre 3 Com frequência 4 Por vezes 5 Raramente 6 Nunca
5. Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	1 Sempre 2 Quase sempre 3 Com frequência

	4 Por vezes 5 Raramente 6 Nunca
6. Alguma vez interrompeu a terapêutica para a sua doença por ter deixado acabar os medicamentos?	1 Sempre 2 Quase sempre 3 Com frequência 4 Por vezes 5 Raramente 6 Nunca
7. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por alguma outra razão que não seja a indicação do médico?	1 Sempre 2 Quase sempre 3 Com frequência 4 Por vezes 5 Raramente 6 Nunca

Nota. Adaptado de “Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos”, de A. B. Delgado e M. L. Lima, 2001, *Psicologia, saúde & doenças*, 2(2), pp. 81-100.

Medication Adherence Report Scale

A escala *Medication Adherence Report Scale* (MARS) é uma escala de autorrelato que avalia a adesão aos medicamentos prescritos, incluindo a avaliação do comportamento de não adesão intencional e não intencional. Nesta escala, os doentes têm de avaliar a frequência com que se envolveram em cada um dos aspetos do comportamento não aderente, avaliados numa escala de 5 pontos (5 = nunca, 4 = raramente, 3 = às vezes, 2 = muitas vezes, 1 = muito frequentemente). A pontuação total para a versão de 9 itens varia entre 9 e 45 e resulta da soma de cada item, sendo que pontuações mais altas indicam níveis mais elevados de adesão. Em relação à não adesão, os itens desafiam os doentes a relembrar e relatar atos que dificultam o uso da medicação preventiva, por oposição ao enfoque da adesão, que salienta a conformidade com a instrução do médico (Horne & Weinman, 1999, 2002). Existe uma versão portuguesa do MARS validada recentemente (Sampaio, Azevedo, Dias, Horne, & Castro Lopes, 2019).

3.7.2 Instrumentos específicos de avaliação da adesão na doença renal crónica

Presentemente, a única ferramenta que avalia a não adesão ao plano terapêutico existente é o questionário “*The End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire*” (ESRD-AQ). Este facto tem limitado a informação disponível em termos de adesão nestes doentes, limitando, por sua vez, a informação para o desenvolvimento de intervenções focadas em melhorar a adesão no doente com DRCT (Costa, 2017).

The End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire

O ESRD-AQ (Kim, Evangelista, Phillips, Pavlish, & Kopple, 2010) é um instrumento de autorrelato, que avalia a adesão a todos os aspetos do plano terapêutico do doente com DRCT (sessões de HD, ingestão de líquidos, dieta e medicamentos), para além da perceção do doente sobre a adesão e o motivo da postura assumida perante a adesão ao plano terapêutico. O ESRD-AQ é composto por cinco sessões: 1) informações gerais e história clínica do doente, composta por 5 questões; 2) sessões de HD (14 itens); 3) adesão à medicação (9 itens); 4) adesão à restrição de líquidos (10 itens); e 5) adesão às restrições dietéticas (8 itens). A adesão propriamente dita é avaliada em seis das questões das últimas 4 sessões da escala (14, 17, 18, 26, 31 e 46), ao passo que outras 8 questões indagam sobre a perceção e o conhecimento acerca do tratamento (11, 12, 22, 23, 32, 33, 41 e 42). Há questões com respostas na escala de Likert, outras de múltipla escolha e outras ainda de resposta binária sim/não. A pontuação mais alta representa maior adesão, sendo que as questões que avaliam a adesão têm pontuações entre 300 e 0. A escala ESRD-AQ e as cotações das perguntas pontuadas são apresentadas no Quadro 17.

Quadro 17. Versão Portuguesa do questionário de adesão terapêutica para doentes renais terminais e o sistema de cotação

QUESTÕES	RESPOSTAS	COTAÇÃO
Informação geral		
1. Quando iniciou ou reiniciou a hemodiálise?	Data de início: ____/____/____ Data de reinício (se interrompeu) ____/____/____	Sem cotação
2. Fez anteriormente tratamento com diálise peritoneal?	Não Sim, de ____/____ a ____/____	Sem cotação
3. Fez anteriormente transplante de rim?	Não Sim, _____ Meses	Sem cotação
4. Que tipo de transporte usa para vir fazer diálise?	Transporte próprio Autocarro Táxi Ambulância Outro:	Sem cotação
5. Quem o acompanha ao tratamento?	Venho sozinho Esposa/marido Amigo Outros:	Sem cotação
Tratamento de hemodiálise		
6. Quantos dias por semana vem fazer hemodiálise?	2 dias ou menos 3 dias 4 dias Mais de 4 dias	Sem cotação
7. Quanto tempo passa em cada sessão de hemodiálise?	Menos de 3 horas 3 horas 3 horas e 15 minutos 3 horas e 30 minutos 3 horas e 45 minutos 4 horas Mais de 4 horas	Sem cotação
8. O seu esquema de diálise é conveniente para si? (escolha a opção que melhor se adequa a si)	Sim Não, pois tenho que vir para o tratamento muito cedo Não, pois tenho de vir para o tratamento muito tarde Não, devido ao meu trabalho Não, pois venho fazer o tratamento na hora da refeição e tenho fome durante o tratamento Não, pois é na hora de eu tomar a minha medicação	Sem cotação

	Não, porque	
9. Quando foi a última vez que algum profissional da clínica lhe falou da importância de não faltar à hemodiálise?	Esta semana A semana passada Há um mês Há mais de um mês Quando iniciei a hemodiálise Nunca Outro:	Sem cotação
10. Quando foi a última vez que algum profissional da clínica lhe falou da importância de fazer a hemodiálise até ao final do tempo?	Em todas as sessões de hemodiálise Todas as semanas Todos os meses Cada 2 a 3 meses Cada 4 a 6 meses Quando tenho alterações nos valores analíticos Raramente Por vezes Nunca Outro:	Sem cotação
11. Acha importante seguir o seu esquema de hemodiálise?	Extremamente importante Muito importante Moderadamente importante Pouco importante Não importante	Sem cotação Análise com estatística descritiva
12. Porque acha importante seguir o seu esquema de hemodiálise?	Porque entendo que com a minha doença renal necessito de tratamento de hemodiálise Porque seguir o esquema de hemodiálise é importante para manter o meu corpo saudável Porque os profissionais de saúde me disseram que era importante Porque faltei a uma sessão de hemodiálise e fiquei doente Porque faltei a uma sessão de hemodiálise e tive de ser hospitalizado Não penso que seguir o esquema de hemodiálise seja muito importante para mim Outro:	Sem cotação Análise com estatística descritiva
13. É muito difícil cumprir todo o tempo de hemodiálise indicado pelo médico?	Não é difícil Pouco difícil Difícil Muito difícil Extremamente difícil	Sem cotação
14. No último mês, a quantas sessões de hemodiálise faltou?	Nenhuma (1) Uma sessão (2) Duas sessões (3) Três sessões (4)	1 = 300 2 = 200 3 = 100 4 = 50

	Quatro ou mais sessões (5)	5 = 0
15. Qual a principal razão para faltar às sessões de hemodiálise?	Não falto aos tratamentos (1) Problemas com transportes (2) Tenho outras coisas que fazer (3) O acesso vascular coagulou (fístula ou cateter) (4) Fui a outra consulta médica (5) Fui à urgência (6) Fui hospitalizado (7) Esqueci-me (8) Não me apetece ir ou não pude ir (ir questão 16) (9) Outra razão: (10)	Sem cotação [Se os doentes perderam a sessão de HD por razões médicas (respostas 4, 6 ou 7), ajustar a cotação para a pergunta 14 e dar 300 pontos]
16. Porque não lhe apetece ir à hemodiálise?	Porque a hemodiálise me põe ansioso Porque tive diarreia/vômitos Porque estive com gripe Porque fico cheio de fome durante o tratamento Porque me sinto fisicamente desconfortável Porque tenho estado doente Porque me sinto deprimido Outra:	Sem cotação
17. No último mês, quantas vezes diminuiu o tempo da sessão de hemodiálise?	Não aplicável: não diminuiu a duração da hemodiálise (1) Uma vez (2) Duas vezes (3) Três vezes (4) Quatro ou cinco vezes (5) Outro: (6)	1 = 200 2 = 150 3 = 100 4 = 50 5 = 0
18. Durante o último mês, quando diminuiu a duração do tratamento, quantos minutos fez menos de hemodiálise?	Não aplicável: não diminuiu a duração da hemodiálise (1) 10 minutos ou menos (2) 11 a 20 minutos (3) 21 a 30 minutos (4) Mais de 31 minutos (5) Outro: (6)	1 = 100 2 = 75 3 = 50 4 = 25 5 = 0
19. Qual a principal razão para diminuir o tempo da sessão de hemodiálise?	Não aplicável: não diminuiu a duração da hemodiálise (1) Gripe (2) Ida à casa de banho (3) Ficou nervoso (4) Baixa pressão arterial (5) Acessos vasculares entupiram (6) Consulta médica (7) Negócio ou emergência pessoal (8) Trabalho (9) Problemas no transporte (10) Decisão dos profissionais da clínica (especifique): (11)	Sem cotação [Se os doentes diminuíram a sessão de HD por razões médicas (respostas 2, 5, 6 ou 11), ajustar a cotação para as perguntas 17 e 18 (200 e 100 pontos)]

	Não sentia vontade de ficar (12) Outro: (13)	
Medicação		
20. Quando foi a última vez que os profissionais de saúde da clínica falaram consigo sobre a sua medicação?	Esta semana A semana passada Mês passado Mais de um mês Quando iniciei o tratamento de hemodiálise Nunca Outro:	Sem cotação
21. Com que frequência é que os profissionais de saúde da clínica falam consigo sobre a importância de tomar a medicação corretamente?	Todas as sessões de hemodiálise Todas as semanas Todos os meses Cada 2 a 3 meses Cada 4 a 6 meses Quando tenho alterações nos parâmetros analíticos ou outros Raramente Irregularmente Nunca Outro:	Sem cotação
22. Acha importante tomar a medicação corretamente?	Muitíssimo importante Muito importante Moderadamente importante Pouco importante Nada importante	Sem cotação Análise com estatística descritiva
23. Porque acha importante tomar a medicação corretamente?	Porque entendo que a minha doença renal exige que tome a medicação corretamente Porque tomar a medicação corretamente é importante para manter o meu corpo saudável Porque os profissionais de saúde que trabalham na clínica me disseram para o fazer Porque tenho a experiência de ficar doente após não ter tomado os medicamentos Porque tenho a experiência de ter sido hospitalizado após não ter tomado os medicamentos Não penso que os medicamentos sejam muito importantes para mim Outra:	Sem cotação Análise com estatística descritiva
24. Tem alguma dificuldade em tomar a medicação?	Não Sim	Sem cotação

25. Que grau de dificuldade teve a tomar a medicação que lhe foi prescrita?	Nada difícil Um pouco difícil Moderadamente difícil Bastante difícil Extremamente difícil	Sem cotação
26. Na última semana, quantas vezes não tomou a medicação?	Tomei sempre a medicação (1) Muito raramente (2) Cerca de metade das vezes (3) A maioria das vezes (4) Nunca tomei (5)	1 = 200 2 = 150 3 = 100 4 = 50 5 = 0
27. Qual a principal razão para não ter tomado a medicação corretamente, esta última semana?	Não aplicável: tomo sempre a medicação (1) Esqueci-me de tomar (2) Esqueci-me de ir comprar os medicamentos (3) Não tinha dinheiro para comprar os medicamentos (4) Não me deu jeito (5) Estive internado no hospital (6) Os medicamentos têm efeitos laterais (se selecionar esta resposta, responda à pergunta 28) (7) Outro: (8)	Sem cotação [Se os doentes não tomaram a medicação por razões médicas (respostas 6 ou 7), ajustar a cotação para a pergunta 26 e dar 200 ponto]s
28. Que tipo de efeito lateral teve com a medicação? (responda a esta pergunta apenas se respondeu “Os medicamentos têm efeitos laterais” na pergunta 27)	Falta de apetite Náuseas/vômito/diarreia/obstipação Dor no estômago Tonturas Dor de cabeça Comichão/problemas de pele Outro:	Sem cotação
Líquidos		
29. Quando foi a última vez que os profissionais de saúde da clínica falaram consigo sobre as restrições de líquidos?	Esta semana A semana passada Mês passado Mais de um mês Quando iniciei o tratamento de hemodiálise Nunca Outro:	Sem cotação
30. Com que frequência é que os profissionais de saúde da clínica falam consigo sobre a importância da restrição de líquidos?	Em todos os tratamentos Todas as semanas Todos os meses Cada 2 a 3 meses Cada 4 a 6 meses Quando tenho alterações nos parâmetros analíticos ou outros	Sem cotação

	Raramente Irregularmente Nunca Outro:	
31. Na última semana, seguiu as recomendações de restrição de líquidos?	Sempre (1) A maioria das vezes (2) Cerca de metade do tempo (3) Raramente (4) Nenhuma vez (5)	1 = 200 2 = 150 3 = 100 4 = 50 5 = 0
32. Acha importante limitar a ingestão de líquidos?	Muitíssimo importante Muito importante Moderadamente importante Pouco importante Nada importante	Sem cotação Análise com estatística descritiva
33. Porque acha importante limitar a ingestão de líquidos?	Porque entendo que a minha doença renal exige que limite a ingestão de líquidos Porque uma ingestão de líquidos correta é importante para manter o meu corpo saudável Porque os profissionais de saúde que trabalham na clínica me disseram para o fazer Porque tenho a experiência de ficar doente após ter bebido muitos líquidos Porque tenho a experiência de ter sido hospitalizado após ter bebido muitos líquidos Não penso que a limitação de ingestão de líquidos seja muito importante para mim Outra:	Sem cotação Análise com estatística descritiva
34. Tem dificuldade em controlar a ingestão de líquidos?	Não Sim	Sem cotação
35. Acha muito difícil seguir as recomendações sobre as restrições de líquidos?	Nada difícil Um pouco difícil Moderadamente difícil Bastante difícil Não sou capaz de seguir qualquer recomendação	Sem cotação
36. Se teve dificuldade em seguir as recomendações sobre a ingestão de líquidos, que tipo de dificuldade teve?	Não tive dificuldade Não estou interessado Sinto-me incapaz de controlar a ingestão de líquidos Não percebo como seguir as recomendações para restringir os líquidos	Sem cotação

	Outro:	
37. Na última semana, quantas vezes se pesou em casa (fora da clínica)?	Mais de 3 vezes 3 vezes Duas vezes Uma vez Nenhuma vez Outro:	Sem cotação
38. Acha importante o seu peso diário?	Muitíssimo importante Muito importante Moderadamente importante Pouco importante Nada importante	Sem cotação
Alimentação		
39. Quando foi a última vez que os profissionais de saúde da clínica falaram consigo sobre a sua alimentação?	Esta semana A semana passada Mês passado Mais de um mês Quando iniciei o tratamento de hemodiálise Nunca Outro:	Sem cotação
40. Com que frequência é que os profissionais de saúde da clínica falam consigo sobre a importância de ter uma alimentação adequada?	Em todos os tratamentos Todas as semanas Todos os meses Cada 2 a 3 meses Cada 4 a 6 meses Quando tenho alterações nos parâmetros analíticos ou outros Raramente Irregularmente Nunca Outro:	Sem cotação
41. Acha importante ter atenção ao que come diariamente?	Muitíssimo importante Muito importante Moderadamente importante Pouco importante Nada importante	Sem cotação Análise com estatística descritiva
42. Porque acha importante ter cuidado com a alimentação?	Porque entendo que a minha doença renal exige que tenha cuidado com a alimentação Porque a minha alimentação é importante para manter o meu corpo saudável Porque os profissionais de saúde que trabalham na clínica me disseram para o fazer Porque tenho a experiência de ficar doente após ter comido alguns alimentos	Sem cotação Análise com estatística descritiva

	Porque tenho a experiência de ter sido hospitalizado após ter comido alguns alimentos Não penso que ter cuidado com a alimentação seja muito importante para mim Outra:	
43. Tem dificuldade em controlar a sua alimentação?	Não Sim	Sem cotação
44. Acha muito difícil seguir as recomendações sobre a alimentação?	Nada difícil Um pouco difícil Moderadamente difícil Bastante difícil Não sou capaz de seguir qualquer recomendação	Sem cotação
45. Que tipo de dificuldade teve em seguir as recomendações sobre a sua alimentação?	Não tive dificuldade Não estou disposto a controlar o que como Sinto-me incapaz de me controlar e não comer alguns alimentos Não percebo que tipo de dieta devo seguir Outro:	Sem cotação
46. Na última semana, quantas vezes seguiu as recomendações sobre a alimentação?	Sempre (1) A maioria das vezes (2) Cerca de metade do tempo (3) Muito raramente (4) Nunca (5)	1 = 200 2 = 150 3 = 100 4 = 50 5 = 0

3.7.3 Marcadores clínicos e laboratoriais utilizados na avaliação da adesão no doente com doença renal crónica terminal

O plano terapêutico complexo e de larga duração dos doentes com DRCT dificulta a previsão do nível de não adesão. Existem, contudo, estudos que avaliam a adesão utilizando marcadores clínicos ou laboratoriais, tais como: GPI, fosfato sérico e PTH.

Ganho de peso interdialítico

O GPI é utilizado como marcador para avaliar a adesão ao plano terapêutico, às restrições de líquidos e de Na da dieta, e o estado nutricional (Hecking et al., 2013). Para além disso, mede a alteração do peso desde a última sessão de diálise até ao início da próxima e reflete a acumulação de líquidos entre sessões. Assim sendo, podem ser calculados o GPI absoluto (peso pré-diálise menos o peso pós-diálise da sessão anterior) e o GPI relativo (alteração do peso corporal pós-diálise expressa em percentagem, em função do peso corporal).

Existem fatores relacionados com valores elevados do GPI no doente com DRCT, nomeadamente: consumo de líquidos e/ou alimentos ricos em Na na dieta, excreção renal de urina limitada ou inexistente, baixa concentração de Na no dialisado e sessões de diálise intermitentes (Hecking et al., 2013). Estes fatores produzem períodos repetidos de retenção de líquidos no doente com DRCT com resultados adversos para a saúde. Por conseguinte, o aumento do GPI relativo entre 1% - 2,49% e $\geq 5,7\%$ está relacionado com a hospitalização por todas as causas, $\geq 4\%$ com a hospitalização por sobrecarga de líquidos e $\geq 5,7\%$ com a hospitalização por outras causas CV. Além disso, um GPI relativo $\geq 5,7\%$ está relacionado com a mortalidade por todas as causas, em comparação com valores entre 2,5% - 3,99% (Wong et al., 2017). Noutro estudo com 72313 doentes em HD, verificou-se que os valores de GPI baixos estão associados ao maior risco de mortalidade a curto prazo (Hecking et al., 2018).

O controlo do GPI nos doentes com DRCT é essencial para evitar os efeitos adversos de GPI inadequados. As diretrizes do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* recomendam pelo menos 3 sessões de diálise por semana, com uma duração mínima de 3 horas por sessão, nos doentes com baixa função renal residual ($< 2\text{ml/min}$), a redução do consumo de Na na dieta e a adequada remoção de Na e água durante as sessões de diálise (National Kidney Foundation, 2015).

Fosfato sérico e paratormona

A dieta de uma pessoa adulta contém aproximadamente 800-1500 mg de fosfato que é absorvido no duodeno e jejuno a partir dos alimentos ricos em proteína, como o leite e a carne. Os rins normais excretam grandes quantidades de fosfato

através do filtrado glomerular e a reabsorção tubular, mas, aquando da existência de alterações renais, a excreção diminui e os níveis de fosfato sérico aumentam. Por este motivo, nos estádios avançados da DR recomenda-se o consumo entre 0,6 – 0,8g proteína/kg/dia para manter o fosfato sérico dentro dos valores normais (3,5 – 5,5 mg/dl) (González-Parra, Gracia-Iguacel, Egido, & Ortiz, 2012) e a monitorização periódica do fosfato (1 – 3 meses em doentes no estágio G5 da DR) para identificar a hiperfosfatemia (Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO], 2017).

A hiperfosfatemia estimula a produção de duas hormonas envolvidas no mecanismo de excreção urinária do fósforo: 1) do fator de crescimento fibroblástico 23 e 2) do PTH (Taketani, Koiwa, & Yokoyama, 2017). Para além da hiperfosfatemia, a redução dos recptores do calcitriol (metabolito ativo da vitamina D) na glândula paratiroide e a consequente redução do cálcio sérico contribuem para o aumento da produção do PTH nos doentes com DRCT, originando hiperparatiroidismo secundário, um mecanismo que está na base das alterações do metabolismo mineral-ósseo no doente com DRCT. Acresce ainda o facto de a hiperfosfatemia estar associada à calcificação vascular, alterações CV e risco elevado de mortalidade nos doentes com DRCT (Roman-Garcia, Carrillo-Lopez, & Cannata-Andia, 2009).

No sentido de evitar as complicações da hiperfosfatemia, o aumento de forma progressiva ou persistente dos valores do fosfato sérico nos doentes com DRCT deve ser efetuado mediante as 3 abordagens seguintes: 1) a implementação de restrições dietéticas de proteínas, sendo que cada grama de proteína equivale a 13-15 mg de fosfato; 2) a prescrição de quelantes orais de fósforo, os quais se ligam ao fósforo no trato gastrointestinal, formando produtos insolúveis não reabsorvíveis; e 3) a remoção do fósforo através da diálise (KDIGO, 2017).

Em alguns estudos sobre adesão, os valores de fosfato sérico e de PTH são utilizados para avaliar a adesão ao tratamento com quelantes orais de fósforo e às recomendações dietéticas.

3.7.4 Outros instrumentos e métodos de avaliação da adesão no doentes com doença renal crónica terminal

Na literatura atual, são apresentados estudos que tentam avaliar, através de diferentes metodologias a questão da adesão ao tratamento nos doentes com DRCT.

Assim sendo, há estudos que avaliam a adesão com métodos diretos (marcadores bioquímicos) e outros que utilizam métodos indiretos (escalas autorrelatadas, resultados terapêuticos, escalas comportamentais, contagem de medicamentos, diário do consumo de alimentos ou controlo computadorizado da adesão). Em seguida, referimos sucintamente alguns destes estudos.

Numa investigação realizada com 360 doentes em HD, é abordada a adesão às restrições de ingestão de líquidos mediante medições físicas (índice de massa corporal, peso, peso seco, GPI) e a escala *“Specific Food (Rich in Sodium and/or Liquid Food) Intake Frequency”*. Foi igualmente avaliado o comportamento em relação às restrições de líquidos e ao peso seco com as escalas *“Self-care Behavior/Habitual Behavior”* e *“Perception about dry weight”*, respetivamente (Tamaura et al., 2019). Um estudo realizado na Grécia modificou uma escala genérica de medição da adesão, *“Simplified Medication Adherence Questionnaire”*, adicionando itens sobre a adesão à medicação, às sessões de diálise e às restrições dietéticas e de líquidos, tendo sido validada numa amostra de 107 doentes com DRCT em HD (Alikari et al., 2017). Noutra investigação, baseada no estudo *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) e realizada com 5262 doentes com DRCT em HD, foi usada uma das perguntas do questionário *DOPPS self-administered patient questionnaire*, *“Durante o último mês, com que frequência não tomou os quelantes de fósforo?”*, para além do valor do fósforo sérico e do PTH para avaliar a adesão aos quelantes orais de fósforo (Fissell et al., 2016). Um outro estudo com 135 doentes com DRCT em HD pretendia avaliar a *“adesão global”*, tendo por base os seguintes requisitos: a média dos últimos 3 meses do fósforo pré-diálise e do GPI, o resultado da escala MMAS, e o rácio de *compliance* (calculado através do número total de comprimidos consumidos pelo número total de comprimidos prescritos). Assim sendo, a adesão foi diferenciada nas três categorias seguintes: 1) adesão ótima (MMAS = 0, *compliance* entre $\geq 90\%$ e $\leq 100\%$, fósforo < 5 mg/dl e GPI $< 2,5$ kg); 2) adesão subótima (MMAS ≥ 1 , *compliance* entre $\geq 80\%$ e $\leq 90\%$, fósforo ≤ 5 mg/dl e GPI $\leq 2,5$ kg; e 3) não adesão (MMAS > 1 , *compliance* entre $< 80\%$ e $> 110\%$, fósforo > 5 mg/dl e GPI $> 2,5$ kg) (Velez-Velez & Bosch, 2016). Um estudo sobre adesão às recomendações dietéticas pediu aos doentes com DRCT um registo de todos os alimentos consumidos durante 3 dias e calculou a média do consumo diário de calorias, proteínas, micro e macronutrientes utilizando os valores do sistema da base de dados do *Centre D’Ensenyament Superior de Nutrició I Dietètica* (Luis et al., 2016).

3.7.5 Adesão aos planos terapêuticos na doença renal crônica

Os doentes com DRCT em TSR necessitam de um tratamento farmacológico complexo, pois geralmente tomam mais de 5 medicamentos por dia e, como tal, os riscos de interação medicamentosa e de reações adversas são altos (Gnjidic et al., 2012). Além do tratamento farmacológico, os doentes em diálise devem cumprir as restantes TSR, que incluem as sessões de diálise, e as recomendações dietéticas e de restrição de líquidos.

A não adesão nos doentes com DRCT está associada a diversos fatores, entre os quais, fatores sociodemográficos (idade, género, nível educativo), clínicos (estado de fragilidade, comorbilidades associadas) e psicossociais (depressão, ansiedade), assim como fatores relacionados com a própria medicação (número de medicamentos prescritos, as formas de apresentação, a frequência das doses e as instruções adicionais), os quais aumentam a complexidade do regime terapêutico (Costa, 2017; George et al., 2004). A falta de adesão ou persistência aos planos terapêuticos nos doentes com DRCT tem como resultado a diminuição do sucesso das TSR e da qualidade de vida, e o aumento da morbilidade e mortalidade.

A Tabela 6 sintetiza alguns dos estudos que avaliam a adesão no doente com DRCT e que exploram os fatores de risco implicados ou o impacto, do mesmo modo que menciona alguns características específicas dos mesmos, escalas utilizadas e resultados identificados no âmbito da adesão ao plano terapêutico.

Tabela 6. Estudos sobre adesão no doente renal

Autores/Estudo	País	Desenho do Estudo	Participantes (Amostra, Género, Idades)	Avaliação da Adesão	Resultados (Prevalência, Marcadores Clínicos, Laboratório, Diálise)
Parker et al., 2019 <i>Cohort study</i>	Noruega	Transversal	157 (73 HD, 19 DP, 65 pré-diálise) 26,8% Mulheres 76±7,2	1. MMAS	Adesão: 83% (17% baixa, 28% moderada, 55% alta) A adesão diminui com nível de educação superior e comorbilidades Não associada à complexidade terapêutica avaliada com MRCI
Al Salmi et al., 2018 DOPPS	20 países do estudo DOPPS fase 5	Longitudinal (4 meses)	3731 aderentes às sessões de HD – 762 não aderentes a ≥1 sessões de HD) 57%, 58% Homens ≥18: 60,7±15,1; 56,0±15,2	1. >5% de sessões de HD perdidas nos últimos 4 meses	Não adesão às sessões de HD: 23,9% Superior nos mais novos Menos tempo desde o início de HD Menos horas de diálise Kt/V baixo Maior distância até ao centro de HD Sintomatologia depressiva avaliada com CES-D Sobrecarga da doença renal alta avaliada com <i>Perceived burden of kidney disease</i> Pior estado de saúde geral e mental avaliadas com PCS e MCS Mortalidade Hospitalização Fosfato sérico >5,5 mg/dl PTH >300 pg/ml Hemoglobina <10 g/dl Kt/V <1,2

Miyata et al., 2018 <i>Cohort study</i>	EUA, Japão	Transversal	216 HD (100 EUA, 116 Japão) 72% EUA, 57% Japão - Homens ≥18 (57±14 EUA, 66±11 Japão)	1. >3% de sessões de HD perdidas nos últimos 3 meses	Não adesão às sessões de HD: 23% EUA, 0% Japão Os doentes de raça negra menos aderentes que os do ensino secundário e os doentes em lista de espera de transplante renal Este estudo não evidenciou associação entre o conhecimento sobre a doença renal (5 perguntas) e a não adesão às sessões de HD
Washington, Hain, Zimmerman, & Carlton- LaNey, 2018 <i>Cohort study</i>	EUA	Transversal	107 HD 51% Homens 63±8,6	1. DDFQ	Não adesão à restrição de líquidos 47% Superior nos mais novos Aumenta nos doentes com sintomatologia depressiva avaliados com GDS A adesão aumenta nos doentes autoeficientes avaliados com a escala The Diabetes Self-Efficacy Scale's modificada
Tohme et al., 2017 SMILE	EUA	Longitudinal (24 meses)	286 HD 44% Mulheres 64 (56-73)	1. ≥3 sessões de HD perdidas/ano 2. Diminuição do tempo da sessão de HD ≥4,5% sessões/ano	Não adesão sessões de HD: 23% Superior nos mais novos Doentes em HD às terças, quintas e sábados Fumadores Classificação da dor elevada avaliada com <i>Short Form McGill Pain Questionnaire</i> Pouca literacia sobre saúde Mortalidade Diminuição do tempo da sessão de HD: 50%

					Superior nos mais novos Maior tempo em HD Classificação da dor elevada Não fumadores Hospitalização
Freire de Medeiros et al., 2017 <i>Cohort study</i>	Brasil	Longitudinal (6 meses)	202 HD 60,9% Homens ≥18 (52,8±14,8)	1. MMAS 2. Sessões de diálise perdidas ou tempo da sessão reduzida	Não adesão MMAS: 40,6% Adesão aos medicamentos superior nos doentes mais resilientes avaliados com <i>Wagnild and Young Resilience Scale</i> Não adesão às sessões de HD: 23,7% Adesão às sessões de HD superior nos doentes mais resilientes e com maior envolvimento religioso avaliada com Duke University Religious Index
Luis et al., 2016 <i>Cohort study</i>	Espanha	Transversal	91 HD 68% Homens ≥18 (67±14)	1. Registo diário da dieta de 3 dias	Não adesão às recomendações dietéticas: calorias - 77%, proteínas - 54%
Velez-Velez & Bosch, 2016 <i>Cohort study</i>	Espanha	Transversal	135 HD 54,1% Homens ≥18 (61,1±14,6)	1. Adesão global (MMAS, média do fosfato sérico pré-diálise nos 3 meses prévios, média do GPI nos 3 meses prévios, rácio de compliance)	Adesão global: 38,7% mulheres, 8,2% homens Melhor conhecimento sobre a DR avaliado com um questionário de conhecimento sobre a DR <i>ad hoc</i> Superior nas mulheres Fraco sentido de controlo pessoal avaliado com IPQ-R Estratégia de coping proativa avaliada com Coping with Stress Questionnaire
Fissell et al., 2016 DOPPS	12 países	Transversal	5262 HD 61% Homens	1. Pergunta: Durante o último	Não adesão aos quelantes de fósforo 45% (número de vezes que não tomou

	do estudo DOPPS fase 4		≥18 (61,8±14,2)	mês, quantas vezes não tomou os seus quelantes de fósforo? (DOPPS self-administered patient questionnaire)	os quelantes de fósforo: 27% de 1-3, 10% de 3-6, 8% ≥7 vezes/último mês) Mais novos ≥3 comprimidos de quelantes de fósforo/dia Fosfato sérico >5,5 mg/dl PTH alto Mais propensos a ter transtornos psiquiátricos
Wileman et al., 2015 <i>Cohort study</i>	Reino Unido	Transversal	112 HD 61,6% Homens 60,5±16,9	1. Fosfato sérico 2. MARS	Associação entre a baixa necessidade de acreditar nos quelantes orais de fósforo avaliada com BMQ, com fosfato sérico alto e não adesão avaliada com o MARS Correlação positiva entre o fosfato sérico e a classificação no MARS, adequação da diálise e creatinina sérica; e correlação negativa com a idade
Smyth, Hartig, Hayes, & Manickam, 2015 <i>Cohort study</i>	Austrália	Transversal	72 HD	1. ≥1 sessão de HD perdida/12 semanas 2. GPI ≥1 kg/dia	Não adesão às sessões de diálise 43,1% Superior nos mais novos Doentes com 3 sessões/semana Não adesão à restrição de líquidos 29,1% Superior nos mais novos Melhor adesão nos doentes não diabéticos

Nota. HD = hemodiálise; DP = diálise peritoneal; MMAS = Morisky Medication Adherence Scale; MRCI = Medication Regimen Complexity Index; DOPPS = Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depression; PCS = Kidney Disease Quality of Life Physical Component Summary; MCS = Mental Component Summary; PTH = hormona da paratiróide; DDFQ = Fluid Adherence Questionnaire; GDS = Geriatric Depression Scale; SMILE = Symptom Management Involving End-Stage Renal Disease trial; GPI = ganho de peso interdialítico; DR = doença renal; IPQ-R = The Illness Perception Questionnaire-Revised; MARS = Medication Adherence Report Scales; BMQ = Beliefs about Medicines.

IV. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho é composto por três artigos empíricos que se debruçam sobre a depressão, a fragilidade e a adesão terapêutica nos doentes com DRCT, respetivamente. Neste capítulo, iremos descrever a metodologia utilizada neste trabalho de investigação.

4. Tipo de estudo

Estes artigos empíricos apresentam características dos estudos quantitativos, pois implicam a recolha sistemática de dados, os quais são apresentados de forma numérica, sendo posteriormente analisados mediante procedimentos estatísticos.

São trabalhos não experimentais, atendendo a que se realiza a recolha de dados, mas não se inclui nenhum tipo de tratamento farmacológico novo, nem intervenções aos doentes envolvidos. Trata-se, por isso, de estudos do tipo observacional, descritivo, com os quais se pretende obter evidências que permitam explicar as possíveis causas associadas aos fenómenos objeto do estudo. Além disso, as variáveis não são manipuladas pelo investigador.

Os trabalhos são do tipo analítico correlacional, uma vez que permitem realizar uma análise das variáveis e estabelecer a correlação entre as mesmas, sem a influência ou intervenção de um investigador que possa modificar as variáveis. Com esta análise é, no entanto, possível realizar predições.

5. População e amostra

Foi realizado um estudo transversal, que contou com a colaboração dos três centros de diálise seguintes, localizados na região norte de Portugal: 1) Clínica de Hemodiálise SA-NephroCare Maia – Porto, 2) Clínica de Hemodiálise Gondomar – Porto e 3) Clínica de Hemodiálise Felgueiras – Barcelos.

A população total avaliada foi de 212 doentes com DRCT distribuídos pelas três clínicas de HD. A população incluída no estudo de avaliação da sintomatologia

depressiva foi de 114 doentes com DRCT do centro SA-NephroCare Maia – Porto, o estudo de fragilidade foi realizado com 83 doentes com DRCT das clínicas de Felgueiras - Barcelos e Gondomar – Porto e, por último o estudo sobre adesão com a tradução e adaptação cultural do instrumento ESRD-AQ foi realizado com 185 doentes com DRCT dos três centros de diálise. A amostra foi constituída durante um período de 6 meses, entre dezembro de 2014 e junho de 2015. Esta amostra global é não aleatória, de conveniência e foi elaborada mediante os critérios de inclusão: (1) receber tratamento de diálise por um período igual ou superior a 3 meses; (2) ter 18 anos ou mais; e (3) haver ausência de doenças oncológicas, autoimunes, inflamatórias ou infecciosas agudas; contudo, para cada estudo foram considerados critérios específicos apresentados em cada artigo.

Os doentes com DRCT recebiam o procedimento de diálise com os equipamentos *Fresenius Medical Care* e filtros de polissulfona sintéticos de alto fluxo (*Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemanha*).

Estes estudos foram aprovados pela Comissão de Ética das clínicas de diálise. Todos os doentes deram consentimento informado por escrito, tendo sido previamente inteirados sobre os objetivos dos mesmos. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia.

6. Instrumento utilizado e procedimentos para a recolha de dados

Para se avaliar os doentes com DRCT, foi criado um protocolo constituído por escalas de avaliação da depressão, declínio cognitivo, qualidade de vida, suporte social, fragilidade, comorbilidades e complexidade terapêutica.

Avaliação da depressão

a) GDS-15 – traduzida, aferida e adaptada à população portuguesa (Apóstolo et al., 2014). É uma escala de autoavaliação, construída inicialmente por Yesavage et al. (1982), e elaborada com o objetivo de ser utilizada, especificamente, para o *screening* da sintomatologia depressiva nas pessoas idosas (Yesavage et al., 1982). As respostas aos 15 itens refletem o modo como a pessoa se tem sentido nas duas últimas semanas. As pontuações de <5 indicam ausência de depressão, de 5 a 8 são sugestivas de depressão e ≥9 indicam presença de depressão.

b) BDI – versão portuguesa (Campos & Gonçalves, 2011). É um instrumento de autoavaliação utilizado no rastreio da sintomatologia depressiva em pessoas de idade ≥ 13 anos, através de sintomas de natureza afetiva, cognitiva, motivacional, física e funcional. As respostas refletem o modo como a pessoa se tem sentido na última semana. As 21 questões têm pontuação de 0 – 3 em correspondência com a severidade da sintomatologia, com uma classificação máxima de 63, a qual reflete depressão severa (Beck et al., 1996).

Avaliação do declínio cognitivo

c) *Mini-mental State Examination* (MMSE) – versão portuguesa (Guerreiro et al., 1994). Trata-se de um instrumento criado no ano de 1975, sendo amplamente utilizado no rastreio de défices cognitivos. Avalia a capacidade cognitiva em diferentes áreas, como a orientação, retenção, atenção e cálculo, evocação, linguagem e habilidade construtiva (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). A pontuação é diferente para as pessoas analfabetas, com 1 a 11 anos de escolaridade e com escolaridade superior a 11 anos, considerando-se deterioração cognitiva os valores inferiores a 15, 22 ou 27, respetivamente.

d) *Global Deterioration Scale* (GDS*) – versão portuguesa (Leitão & Nina, 2008). É uma escala para avaliação de demência, desenvolvida por Reisberg (1982). Classifica a demência em 7 estádios, descritos a seguir: estágio 1 — normal, sem evidência objetiva ou subjetiva de défice cognitivo; estágio 2 — declínio cognitivo muito leve, considerado normal para a idade; estágio 3 — declínio cognitivo leve, com evidência objetiva de défice cognitivo; estágio 4 — declínio cognitivo moderado, suficiente para preencher critérios operacionais da demência; estágio 5 — declínio cognitivo moderadamente grave, no qual os défices do paciente interferem com o seu funcionamento independente; estágio 6 — declínio cognitivo grave, no qual os défices observados interferem com as ABVD; estágio 7 — declínio muito grave, no qual os défices observados interferem com todas as AVD (Reisberg, Ferris, de Leon, & Crook, 1982).

Avaliação da qualidade de vida

e) *Kidney Disease Quality of Life Instrument (KDQOL)* – versão portuguesa (Ferreira & Anes, 2010). É um instrumento criado por Hays et al. (1997), concebido para a avaliação da qualidade de vida dos doentes com DRCT em diálise. É constituído por duas partes: 1) uma parte específica da DR com itens específicos, distribuídos por 11 dimensões correspondentes que focam as preocupações particulares dos doentes com DRCT em HD (a presença de sintomas/problemas, os efeitos da doença renal na vida diária, o peso resultante da doença renal, e o impacto na atividade profissional, na função cognitiva, na qualidade da interação social, na função sexual e no sono. Engloba também três dimensões de qualidade de vida: o apoio social, o encorajamento do pessoal de diálise e a satisfação do doente com o tratamento) e 2) uma parte genérica de avaliação da qualidade de vida com 8 dimensões correspondentes à função física, ao desempenho físico, à dor, à saúde em geral, à função emocional, ao desempenho emocional, à função social e à vitalidade. As pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida ou ausência de problemas (Hays et al., 1997).

Avaliação do suporte social

f) *Lubben Social Network Scale (LSNS-6)* – versão portuguesa (Ribeiro et al., 2012). É um instrumento utilizado para avaliar a integração social e o risco de isolamento social em idosos residentes na comunidade. É constituído por dois conjuntos de questões que avaliam, por um lado, as relações familiares e, por outro, as relações de amizade. A pontuação total da escala varia entre 0 a 30 pontos e resulta do somatório dos 6 itens (Lubben et al., 2006).

Avaliação de fragilidade

g) *Simple FRAIL scale* – Esta escala é baseada nos critérios de fragilidade de Fried e considera as comorbilidades como parte da avaliação de fragilidade. É composta por 5 componentes: exaustão, resistência, deambulação, comorbilidades e perda de peso. Tem uma pontuação de 0 a 5, sendo que os resultados de 3 a 5 indicam fragilidade, de 1 a 2 pré-fragilidade e de 0 robustez (Morley et al., 2012).

Registo de comorbilidades

h) *Charlson Comorbidity Index* (CCI) – É um índice que avalia o risco de morte relacionado com a presença de 19 patologias pré-estabelecidas, podendo ser combinado com a idade. Considera-se a ausência de comorbilidade quando se obtém 0-1 pontos, comorbilidade baixa 2 pontos e comorbilidade elevada com valores iguais ou superiores a 3 pontos (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987).

Avaliação da adesão terapêutica

i) ESRD-AQ – É um instrumento de autorrelato que avalia a adesão em todos os aspetos do plano terapêutico do doente com DRCT e a perceção do doente sobre a adesão. É composto por 46 itens com questões relativas à história clínica do doente, às sessões de HD, à adesão à medicação, à adesão à restrição de líquidos e à adesão às restrições dietéticas. A cotação mais alta no resultado final representa a maior adesão (Kim et al., 2010). Esta escala foi validada para Portugal no contexto desta investigação.

Avaliação da complexidade terapêutica

j) *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) - Trata-se de um instrumento utilizado para medir a complexidade da farmacoterapia, sendo composto por três secções: a secção A corresponde às informações sobre formas de dosagens; a secção B, às informações sobre frequências das doses; e a secção C corresponde às informações adicionais (horários específicos e uso com alimentos, entre outras). O índice de complexidade é obtido pela soma dos pontos das três secções (George et al., 2004).

7. Procedimentos gerais

Os procedimentos gerais utilizados para avaliar os doentes com DRCT nesta investigação são enunciados a seguir.

A recolha de dados foi realizada pela investigadora responsável. Os dados sociodemográficos, comorbilidades associadas, média da TA (calculada nos três últimos meses), tempo em HD, etiologia da DR e medicamentos prescritos foram recolhidos dos processos clínicos dos doentes. Relativamente aos dados hematológicos, bioquímicos, perfil lipídico, metabolismo do Fe, marcadores de adequação da diálise, inflamatórios e nutricionais foram recolhidos no mesmo dia do preenchimento dos questionários e obtidos mediante técnicas laboratoriais de rotina. No caso dos doentes do centro SA-NephroCare Maia – Porto, também foram recolhidos os marcadores nutricionais obtidos com o equipamento de bioimpedância elétrica *"Body Composition Monitor"*.

Para além das escalas de avaliação da sintomatologia depressiva, da fragilidade e da adesão aos planos terapêuticos apresentadas nos artigos (GDS, *Simple FRAIL Scale* e ESRD-AQ), os doentes completaram as escalas LSNS-6, MMSE, KDQOL e BDI. As escalas mencionadas durante as sessões de HD foram preenchidas pelos doentes com a ajuda da investigadora responsável, sendo que, para cada doente, foram precisos entre 45 – 60 minutos. A escala GDS* foi preenchida pela investigadora após 45 – 60 minutos de avaliação prévia.

Numa etapa posterior, foram preenchidas as escalas MRCI e CCI (com base na classificação do *International Classification of Disease, Ninth Revision- ICD-9*). Embora a escala MRCI tenha sido completada pela investigadora com os dados obtidos dos processos clínicos dos doentes e os medicamentos receitados aos doentes com DRCT tenham sido classificados segundo o Prontuário Terapêutico Português, não foi ainda possível realizar a análise destes dados, pelo que não estão refletidos nesta investigação.

8. Estratégias de análise

Na investigação sobre fragilidade foram utilizados itens do protocolo já existente para completar os domínios da *Simple FRAIL Scale*, nomeadamente: exaustão, resistência, deambulação, comorbilidades, perda de peso. Estes componentes estão detalhados no Quadro 18.

Quadro 18. Modelo ajustado de avaliação de fragilidade

DOMÍNIO	SIMPLE FRAIL SCALE	ITENS DO PROTOCOLO
Exaustão	Quanto tempo, nas últimas quatro semanas se sentiu cansado/a? Cotação: Sempre ou a maior parte do tempo=1	KDQOL 9i: Quanto tempo, nas últimas quatro semanas se sentiu cansado/a? Se sim, quanto? Cotação: sempre ou a maior parte do tempo=1
Resistência	Tem dificuldade em subir 10 lanços de escada sem descansar ou sem ajuda? Cotação: Sim=1	KDQOL 3d: As perguntas que se seguem são sobre atividades que executa no seu dia a dia. Será que a sua saúde o/a limita nestas atividades? Se sim, quanto? <i>d. Subir vários lanços de escada</i> Cotação: sim, muito limitado/a ou sim, um pouco limitado/a=1
Deambulação	Tem dificuldade em andar várias centenas de metros sozinho/a e sem ajuda? Cotação: Sim=1	KDQOL 3h: As perguntas que se seguem são sobre atividades que executa no seu dia a dia. Será que a sua saúde o/a limita nestas atividades? <i>h. Andar várias centenas de metros</i> Cotação: sim, muito limitado/a ou sim, um pouco limitado/a=1
Comorbilidades	Um médico disse-lhe que tem uma das seguintes doenças? HTA, diabetes, cancro, DPC, enfarte do miocárdio, ICC, angina, asma, artrite, acidente vascular cerebral ou doença renal. Cotação: 5 ou mais doenças= 1	Verificação da presença de HTA, diabetes, cancro, DPC, enfarte do miocárdio, ICC, angina, asma, artrite, acidente vascular cerebral ou doença renal nos processos clínicos dos doentes (Classificação segundo o ICD-9). Cotação: 5 ou mais doenças= 1
Perda de peso	Perdeu mais de 5 kg nos últimos 12 meses. Cotação: >5% = 1	BDI 19 e registo nos processos clínicos: 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente. 1 Perdi mais de 2,5 kg. 2 Perdi mais de 5,0 kg. 3 Perdi mais de 7,5 kg. Cotação: respostas 2 ou 3 = 1 (confirmado com o peso registado nos processos clínicos)

Nota. KDQOL = *Kidney Disease Quality of Life Instrument*; HTA = hipertensão arterial; DPC = doença respiratória crónica; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICD-9 = *International Classification of Disease, Ninth Revision*; BDI = *Beck depression inventory*.

A Tabela 7 apresenta os indicadores avaliados em todos os estudos realizados.

Tabela 7. Indicadores utilizados nos artigos publicados neste estudo

Instrumentos/indicadores		Depressão	Fragilidade	Adesão
Sociodemo- gráficos	Idade	X	X	X
	Gênero	X	X	X
Clínicos	URR	X		X
	Kt/V	X	X	X
	Creatinina	X		
	Volume do líquido de substituição	X		
	CCI		X	
	Tempo em HD		X	
	Tipo de acesso vascular		X	
	GPI		X	X
	Pressão arterial sistólica			X
	Pressão arterial diastólica			X
	Glucose			X
	Percentagem de GPI			X
Bioquímicos	Potássio	X		X
	Sódio	X		
	Fósforo	X		X
	Cálcio	X		
	Produto cálcio/fósforo	X		
Perfil lipídico	Colesterol total	X		
	Triglicéridos	X		
	HDLc	X		
	LDLc	X		
Hematológicos	Hemoglobina	X	X	X
	Hematócrito	X		
	Eritrócitos	X	X	
	RDW	X		
	Plaquetas	X		

	Glóbulos brancos	X		
	Neutrófilos	X		
	Linfócitos	X		
	Relação neutrófilo/linfócito	X		
	Ferro	X	X	
	Tranferrina	X	X	
	Saturação da transferrina e ferritina	X		
	Concentração média de hemoglobina celular		X	
	Ferritina		X	X
Nutricionais	Proteínas totais	X		
	Albumina	X	X	X
	Índice de massa corporal	X	X	
	nPCR	X		
	FTI	X		
	LTi	X		
	LTM	X		
	ATM	X		
	OH	X		
Sintomatologia depressiva	GDS (Yesavage et al., 1982)	X		
	BDI (Beck et al., 1996)		X	
Suporte social	LSNS-6 (Lubben et al., 2006)	X		
Declínio cognitivo	MMSE (Folstein et al., 1975)		X	
	GDS* (Reisberg et al., 1982)		X	
Adesão ao plano terapêutico	ESRD-AQ (Kim et al., 2010)			X

Nota. URR = taxa de redução da ureia; CCI = Charlson Comorbidity Index; HD = hemodiálise; GPI = ganho de peso interdialítico; HDLc = *High Density Lipoprotein Cholesterol*; LDLc = *Low Density Lipoprotein Cholesterol*; RDW = *Red Cell Distribution Width*; nPCR = *Normalized Protein*

Catabolic Rate; FTI = índice de massa gorda; LTI = índice de tecido magro; LTM = massa de tecido magro; ATM = massa de tecido adiposo; OH = *Overhydration*; GDS = *Geriatric Depression Scale*; BDI = *Beck Depression Inventory*; LSNS-6 = *Lubben Social Network Scale-6*; MMSE = *Mini Mental State Examination*; GDS* = *Global Deterioration Scale*; ESRD-AQ = *End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire*.

V. TRABALHO EMPÍRICO

Este trabalho é composto por três artigos empíricos, que abordam a depressão, a fragilidade e a adesão terapêutica nos doentes com DRCT, respectivamente, e que serão apresentados em seguida.

9. *Depression in Late-Life patients with end-stage renal disease under online-haemodiafiltration is associated with low social support, muscular mass and creatinine serum levels* (Amado, Poveda, Ferreira, Miranda, & Teixeira, 2016).

Autores: Verónica Poveda, Leonilde Amado, Ricardo Ferreira, Nuno Ferreira, Vasco Miranda, Laetitia Teixeira, Constanca Paúl, Alice Santos-Silva e Elísio Costa.



Depression in Late-Life patients with End-Stage Renal Disease under Online-Haemodiafiltration is Associated with Low Social Support, Muscular Mass and Creatinine Serum Levels

Leonilde Amado^{1#}, Veronica Poveda^{2,3,4#}, Nuno Ferreira¹, Vasco Miranda¹, Laetitia Teixeira^{2,4}, Constanca Paul^{2,4}, Alice Santos-Silva^{5,6} and Elísio Costa^{5,6*}

¹Nephrocare Portugal, SA - Nephrocare Maia, Maia, Portugal

²Abel Salazar Biomedical Sciences Institute, University of Porto, Porto, Portugal

³University of Santa Elena, La Libertad, Ecuador

⁴CINTESIS - Center for Health Technology and Services Research, and UNIFAI, Unit of Research and Training in Adults and Elderly, University of Porto, Porto, Portugal

⁵Department of Biological Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal

⁶UCIBIO@REQUIMTE, University of Porto, Porto, Portugal

#Authors contributed equally to this work

*Corresponding author: Elísio Costa, Laboratório de Bioquímica, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira 228, 4050-313 Porto, Portugal, E-mail: emcosta@ff.up.pt

Abstract

Purpose: Patients with end-stage renal disease (ESRD) under dialysis showed a higher prevalence of depression, which is independently associated with non-adherence, hospitalization and mortality. We aimed to evaluate the prevalence of depression and associated variables, among ESRD late-life patients under online-haemodiafiltration (OL-HDF).

Methods: An observational cross-sectional study that included 114 late-life patients under OL-HDF was conducted. Depression status was evaluated using the geriatric depression scale (GDS). Social support was also evaluated, as well as sociodemographic, comorbidities and haematological data, iron status, dialysis adequacy and nutritional markers.

Results: Our results showed that 43% (n = 49) of our dialysis patients showed a GDS score lower than 5, 28.1% (n = 32) showed a GDS score between 5 and 8, and 28.9% (n = 33) showed a score of 9 or more. When the three groups of patients were compared, we found significant differences in age, creatinine, substitution fluid volume, relative fat, fat tissue index (FTI), lean tissue index (LTI), lean tissue mass (LTM) and social support scores. Significant positive correlation was found between the GDS score and K_Tv, FTI and relative fat; and a negative correlation was found with social support score, creatinine, LTM and LTI.

Conclusions: Our results showed a high depression rate in dialysis late-life patients, which is associated with low social support and decreased muscular mass and creatinine serum levels. It will be important to consider social support as pivotal in non-pharmacological interventions to reduce depression in order to enhance adherence to medical plans, reduce health resource utilization and costs, and improve survival rates.

Keywords

Depression, Dialysis, Predictors, Geriatric depression scale

Introduction

Late-life patients with end-stage renal disease (ESRD) receiving chronic dialysis treatment experience many symptoms, of which depression is particularly common and potentially treatable [1-4], with a prevalence rate estimated at between 20% and 44% [5-9].

Depression has been associated with low quality of life and low adherence to prescribed dialysis treatments, including drugs regimen, prescribed dialysis sessions, dietetic recommendations and restriction of fluid intake, and increasing morbidity and mortality compared to the general population [5-7]. However, there is some controversy over whether depression is just a marker of increased associated comorbidities and disease severity or whether it has a direct causal role in poor treatment outcomes.

In spite of the social and economic burden of depression in patients with ESRD, there are not many pharmacological and/or non-pharmacological interventional controlled studies that have aimed to improve depression symptoms. A study by Blumenfeld *et al.* [8], showed a very limited effect on symptoms associated with depression when comparing a group of patients with ESRD under dialysis treated with serotonin reuptake inhibitors with a group of patients receiving placebo. Another study using a non-pharmacological approach, showed an increased depression score in both a group of patients receiving a cognitive-behavioural intervention and a control group. However, the patients receiving the cognitive-behavioural intervention exhibited more improvements in quality of life when compared to the control group [9]. In a more recent study, an individual cognitive behavioural therapy has been used to reduce depression in patients with ESRD, and this intervention showed significant improvements in depression and quality of life [10].

Citation: Amado L, Poveda V, Ferreira N, Miranda V, Teixeira L, et al. (2016) Depression in Late-Life patients with End-Stage Renal Disease under Online-Haemodiafiltration is Associated with Low Social Support, Muscular Mass and Creatinine Serum Levels. J Clin Nephrol Ren Care 2:007

Received: April 05, 2016; **Accepted:** April 26, 2016; **Published:** April 28, 2016

Copyright: © 2016 Amado L, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Nutritional status in dialysis patients is routinely assessed with biochemical and clinical markers, including albumin, creatinine, nPCR and body mass index (BMI) [11,12]. In addition bio-impedance has been used, in recent years, to measure fat-related markers as a substitute for the calculation of BMI, which is considered a poor fat mass marker [13].

DOPPS study showed that patients with increased lack of appetite have nutritional markers decreased. Moreover, they found an association between depression and lack of appetite with higher mortality risk [12]. Depression in ESRD patients under dialysis, has also be caused by metabolic disturbances, enhanced inflammatory and oxidative stress [14].

Online-haemodiafiltration (OL-HDF), an alternative to standard dialysis, was claimed to be more biocompatible, to increase dialysis efficacy and reduce the inflammatory response, which would, probably, contribute to decrease cardiovascular outcomes and mortality in ESRD. However, the recent randomized trials [15] showed that the potential benefits of convective modalities over standard dialysis for clinical cardiovascular outcomes or all-cause mortality remain unproved. There is still no evidence of a better effect on small-molecule clearance [15], although convective modalities appear to reduce the incidence of symptomatic hypotension and to increase middle-molecular clearance (assessed by β_2 -microglobulin).

Table 1: Comparison of studied variables between the three groups of ESRD patients, non-depression (GDS score ≤ 5), suggestive of depression (GDS score between 6 and 8) and depression (GDS score > 8).

	Geriatric depression scale score less than or equal to 4 (n = 49)	Geriatric depression scale between 5 and 8 (n = 32)	Geriatric depression scale greater than or equal to 9 (n = 33)	P value
Sociodemographic data				
Age, years	64.6 \pm 13.2	73.3 \pm 10.4 a)	65.1 \pm 15.8 b)	0.011
Gender, % male	67.3	40.6	36.4	0.090
Dialysis markers				
URR, %	82.2 \pm 5.8	81.8 \pm 5.8	82.4 \pm 6.6	0.910
KTv	1.9 \pm 0.3	2.0 \pm 0.4	2.0 \pm 0.5	0.129
Creatinine, mg/dL	9.1 \pm 2.7	7.5 \pm 1.7 a)	7.1 \pm 2.3 a)	< 0.001
Substitution fluid volume, L	25.0 \pm 8.0	21.0 \pm 7.0	20.0 \pm 7.0 a)	0.009
Biochemical data				
Potassium, mmol/L	5.1 \pm 0.6	4.9 \pm 0.6	4.8 \pm 0.8	0.154
Sodium, mmol/L	137.6 \pm 3.3	137.7 \pm 2.7	137.2 \pm 2.9	0.797
Phosphorus, mmol/L	4.3 \pm 0.8	4.2 \pm 1.4	4.0 \pm 0.8	0.529
Calcium, mg/dL	8.9 \pm 0.6	8.6 \pm 1.7	8.8 \pm 0.7	0.296
Calcium phosphorus product	38.2 \pm 8.4	36.7 \pm 11.9	35.4 \pm 9.1	0.437
Lipid profile				
Total cholesterol, mg/dL	156.5 \pm 46.7	155.9 \pm 37.3	154.5 \pm 44.4	0.981
Triglycerides, mg/dL	157.7 \pm 82.5	119.6 \pm 76.1	129.3 \pm 59.6	0.062
HDLc, mg/dL	42.7 \pm 14.9	44.9 \pm 13.2	44.5 \pm 13.8	0.747
LDLc, mg/dL	82.2 \pm 39.5	86.9 \pm 32.9	84.2 \pm 38.4	0.855
Hematological data				
Haemoglobin, g/dL	11.5 \pm 2.0	11.1 \pm 1.5	11.6 \pm 1.3	0.491
Haematocrit, %	34.7 \pm 6.5	33.9 \pm 4.8	35.4 \pm 4.4	0.562
Erythrocytes, $\times 10^{12}$ /L	3.8 \pm 0.8	3.7 \pm 0.6	3.9 \pm 0.5	0.418
RDW, %	13.7 \pm 2.2	14.4 \pm 1.7	14.1 \pm 0.8	0.182
Platelets, $\times 10^9$ /L	205.9 \pm 76.0	214.7 \pm 76.6	210.5 \pm 56.0	0.859
White blood cells, $\times 10^9$ /L	6.3 \pm 1.8	6.9 \pm 2.9	6.8 \pm 2.4	0.379
Neutrophils, $\times 10^9$ /L	3.9 \pm 1.4	4.5 \pm 2.0	4.7 \pm 2.2	0.184
Lymphocytes, $\times 10^9$ /L	1.7 \pm 0.6	1.8 \pm 1.5	1.6 \pm 0.6	0.679
Neutrophil/Lymphocyte ratio	2.7 \pm 1.8	3.3 \pm 1.9	3.7 \pm 3.1	0.160
Iron status				
Iron, mg/dL	71.8 \pm 31.2	65.2 \pm 24.7	63.5 \pm 33.7	0.431
Transferrin, mg/dL	179.1 \pm 30.6	167.3 \pm 26.7	173.4 \pm 27.8	0.200
Transferrin saturation, %	28.9 \pm 12.9	28.5 \pm 13.7	26.5 \pm 15.5	0.736
Ferritin, ng/mL	435.3 \pm 168.9	549.1 \pm 230.0	456.7 \pm 264.5	0.067
Nutritional markers				
Total proteins, g/dL	6.9 \pm 0.4	6.9 \pm 0.4	6.7 \pm 0.6	0.114
Albumin, g/dL	3.8 \pm 0.6	3.6 \pm 0.7	3.5 \pm 0.7	0.351
BMI, Kg/m ²	26.7 \pm 6.9	27.2 \pm 6.6	27.4 \pm 7.2	0.877
nPCR, g/kg/day	1.2 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	0.271
Relativefat, %	34.7 \pm 12.0	39.1 \pm 11.0	43.1 \pm 10.6 a)	0.006
FTI, kg/m ²	13.5 \pm 5.9	15.4 \pm 5.8	17.1 \pm 6.8 a)	0.043
LTI, kg/m ²	13.6 \pm 3.4	11.9 \pm 2.6	10.4 \pm 3.1 a)	< 0.001
LTM, kg	37.6 \pm 11.6	30.6 \pm 8.1 a)	27.4 \pm 10.8 a)	< 0.001
ATM, kg	36.5 \pm 15.2	39.1 \pm 14.0	42.3 \pm 13.5	0.214
OH, L	1.2 \pm 1.3	1.2 \pm 1.1	1.3 \pm 1.5	0.871
Abbreviated Lubben Social Network Scale				
Abbreviated Lubben Social Network Scale, total score	17.7 \pm 7.1	16.3 \pm 6.9 a)	11.8 \pm 5.4 a) b)	0.001

a) P < 0.05 vs. group I; b) P < 0.05 vs. group II.

CVC: Central venous catheter; URR: Urea reduction ratio; PTHi: Parathyroid hormone; RDW: Red cell distribution width; HDLc: High-density lipoprotein cholesterol; LDLc: Low-density lipoprotein cholesterol; MCV: Mean cell volume; MCH: Mean cell haemoglobin; MCHC: Mean cell haemoglobin concentration; BMI: Body mass index; nPCR: Normalized protein catabolic rate; FTI: Fat tissue index; LTI: Lean tissue index; LTM: Lean tissue mass; ATM: Adipose tissue mass; OH: Pre-dialysis hydration state

In this work, we aimed to evaluate the prevalence of depression in a group of late-life patients with ESRD under OL-HDF, based on the geriatric depression scale (GDS) score and its associated variables, in order to develop interventions to improve depression symptoms, quality of life, adherence to dialysis prescription treatments and to reduce morbidity and mortality rates and health-care costs.

Material and Methods

An observational cross-sectional study was carried out to evaluate the GDS score in patients with ESRD under OL-HDF. We evaluated 114 patients from a dialysis clinic in the north region of Portugal (66.8 ± 13.6 years; 50.88% males) under dialysis three times a week, for 3–5 hours. Synthetic high-flux polysulfone dialysers (Fresenius Medical Care, Bad Hamburg, Germany) were used. The aetiology of renal disease was diabetes in 58 (50.9%) and hypertension in 62 (54.4%) patients. Patients were excluded if they: did not agree to participate; were younger than 55 years old; had been receiving dialysis for less than three months; had malignancies, autoimmune diseases or acute inflammatory or infectious diseases. All participants gave their informed consent to participate in this work, previously approved by the Ethics Committee of the dialysis clinic. Anonymity of the patients was ensured, and all data were confidentially processed and stored.

Data Collection

On the same day as the analytical evaluation of patients, they were invited to complete the questionnaires for the measurement of social support, using the abbreviated Lubben Social Network Scale (LSNS-6), and depression, using the GDS. When disabled or blind, patients would then have the help of a family member/friend or a physician of dialysis clinic to fill in the questionnaires. Patients' depression scale scores were assessed using the GDS previously adapted for Portugal [16]. Social support was measured with the Portuguese version of the abbreviated LSNS-6 [17]. Reliability, calculated with Cronbach's α , was higher than 0.73 for total score and for subscales of the abbreviated LSNS-6 scale [17], and 0.83 for the GDS scale [16]. In addition, sociodemographic data, comorbidities, time under dialysis and aetiology of kidney disease were collected from medical records. The analytical evaluation, which included haematological data, iron status and nutritional markers, performed on the same day as the questionnaire was also included as variables.

Blood was collected immediately before dialysis session. Hematological studies were performed by using an automatic blood cell counter (Sysmex K1000; Sysmex, Germany). Differential leukocyte count was evaluated by microscopy. Serum iron concentration was determined using a colorimetric method (Iron, Randox Laboratories Ltd., North Ireland, UK), whereas serum ferritin and transferrin were measured by immunoturbidimetry (Ferritin, Laboratories Ltd., North Ireland, UK; Transferrin, Laboratories Ltd., North Ireland, UK). Serum albumin levels were measured using a colorimetric assay end-point method (Albumin Plus; Roche GmbH, Mannheim, Germany). Serum total cholesterol and triglycerides concentrations were performed by enzymatic colorimetric tests (cholesterol oxidase-phenol aminophenazone and glycerol-3-phosphate oxidase-phenol aminophenazone methods, Roche, respectively). High-density lipoprotein cholesterol (HDLc) and low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) levels were measured using enzymatic colorimetric tests (Direct HDL Cholesterol and Direct LDL Cholesterol, Roche). Relative fat, fat tissue index (FTI), lean tissue index (LTI), lean tissue mass (LTM), adipose tissue mass (ATM) and overhydration (OH) were also evaluated using the Body Composition Monitor (BCM Fresenius Medical Care D GmbH) [13].

Statistical Analysis

All variables are reported as mean \pm standard deviation or as proportions. Data were analysed using the program SPSS 21.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL). The normality of data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Differences between groups were analysed by using one-way ANOVA test. Pearson or Spearman's rank correlation coefficients were used to evaluate relationships between sets of data. The association between categorical variables was analysed using the chi-squared test or Fisher's exact test. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

The results were analysed in order to evaluate the prevalence of depression, and differences in sociodemographic, comorbidities and haematological data, iron status, dialysis adequacy, nutritional and inflammatory markers between the three groups of ESRD patients: non-depression (GDS score < 5), suggestive of depression (GDS score 5–8) and depression (GDS score ≥ 9).

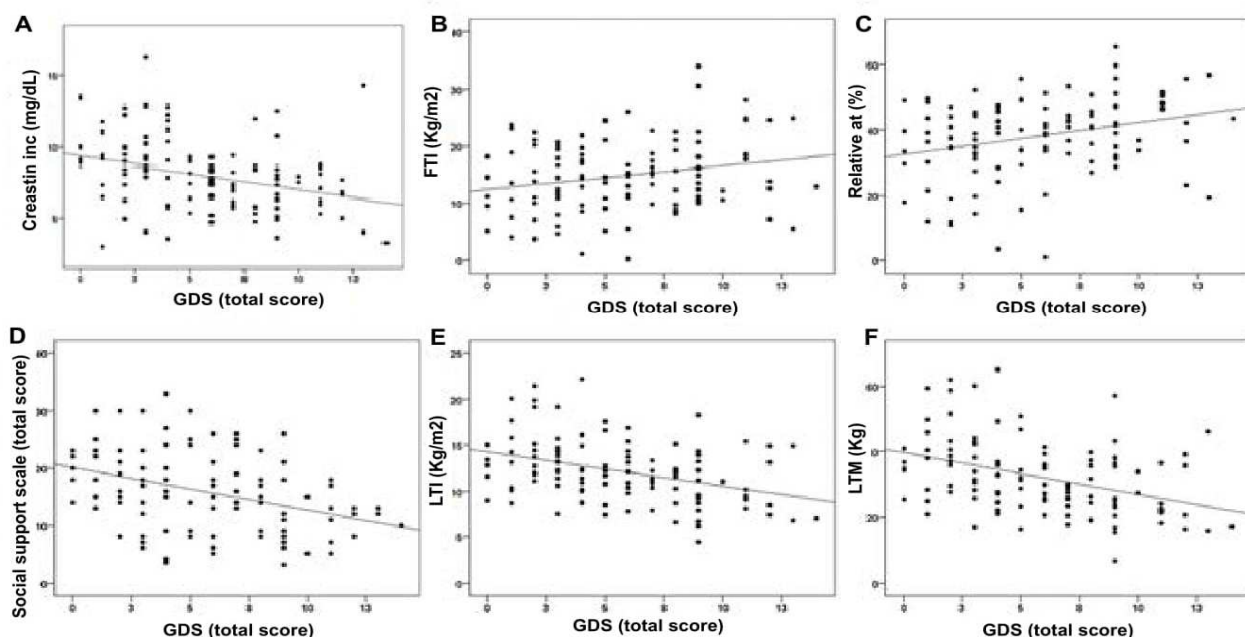


Figure 1: Significant positive correlation was found between GDS score and creatinine (A), FTI (B) and relative fat (C) and significant negative correlation was found with social support score (D), LTI (E) and LTM (F).

Thirty-three patients were included in the depressed group (28.9%), 32 in the suggestive of depression group (28.1%) and 49 in the non-depressed group (43%). When comparing the three groups of patients with ESRD, no significant differences were found in proportion of diabetic and hypertensive patients, diastolic and systolic pressure, number of drug prescribed, time under dialysis, central venous catheter use and BMI. However, significant differences were found in creatinine, substitution fluid volume, LTI and LTM, showing lower values in depressed patients (Table 1). On the other hand, relative fat and FTI showed higher values in depressed patients; age showed a higher value in patients with a suggestion of depression.

Moreover, a significant positive correlation was found between the GDS score and FTI ($r = 0.234$; $p = 0.014$) and relative fat ($r = 0.300$; $p = 0.001$); and a significant negative correlation was found with the social support score ($r = -0.372$; $p < 0.001$), creatinine ($r = -0.337$; $p < 0.001$), LTM ($r = -0.400$; $p < 0.001$) and LTI ($r = -0.390$; $p < 0.001$) (Figure 1).

Discussion

Late-life patients with ESRD under dialysis showed a high prevalence of depression symptoms, which are independently associated with non-adherence, including drug therapy, fluid intake, diet and visits to health professionals, hospitalizations and mortality [1,3,18,19]. These findings highlight the potential clinical significance of depression symptoms, and the need for symptom-alleviating interventions in order to improve adherence and reduce health-care utilization and mortality rates. Several studies of late-life depressed patients showed that prognosis and outcomes in late-life depression patients appear to be lower when compared with younger depressed patients [20].

In this work, we found that 43% of patients presented a GDS score compatible with non-depression, (28.1%) suggestive of depression and (28.9%) depression. This prevalence is similar to that found in previous studies [3].

Slight or moderate increase in serum creatinine has been shown to be an independent risk factor of cardiovascular disease in the general population. However, in dialysis patients, it is dependent on muscle mass or meat ingestion and/or on the degree of dialysis efficiency, and it has been found to be inversely correlated with the risk of death. The results obtained in this study showed that high GDS scores were associated with low muscle mass, as suggested by the low levels of creatinine, LTI and LTM, and by the high relative fat and FTI. Indeed, depressed patients have less desire to eat [13] and so their muscle mass decreases, which makes their creatinine levels lower too, as well as the LTI and LTM, and the high relative fat and FTI. Indeed, our work showed a relationship between the GSD score and bio-impedance measurements, but not with BMI.

An association between substitution fluid volume and the GDS score was also found, suggesting that depression is associated with a decrease in dialysis adequacy. Dialysis adequacy markers are not independent variables, as they are influenced by protein intake and body composition. Patients with ESRD exhibit a weaker nutritional status with an increasing GDS score that may underlie the reduction in dialysis adequacy.

Social support has been shown to be a significant variable associated with the GDS score. Actually, social support affects health through behavioural, physiological and psychological mechanisms [18,19]. The characteristics of disease-associated symptoms and its treatments are functionally debilitating, affecting social relationships and activities of daily living. Moreover, it has been described that lower social support is associated with low survival and well-being [18,19]. Our results showed that lower social support is an important variable associated with a high GDS score, which is associated with depression. For these reasons, in clinical practice the promotion or improvement of patients' support networks, namely through emotional means, tangible efforts, information sharing or advice giving is of extreme

importance [9,10]. This social support is important to improve depression status, and consequently the survival and quality of life of patients.

In conclusion, our results showed a high depression rate in patients with ESRD under dialysis, which is associated with low social support, decreased muscular mass and creatinine serum levels. It is important to consider social support as pivotal in non-pharmacological interventions to reduce depression, in order to enhance the adherence to medical plans, reduce health resource utilization and costs, and improve patient survival rates.

Funding

Verónica A. Poveda P., MD, received support from the National Secretary of Higher Education, Science, Technology and Innovation (SENESCYT) No. 2259-ARG5-2014 and by the University Peninsula of Santa Elena, Ecuador. This work is supported by FCT/MEC through national funds and co-financed by FEDER under the Partnership Agreement (PT2020UID/MULTI/04378/2013 – POCI/01/0145/FERDER/007728) and by FCT (UID/Multi/04378/2013), COMPETE-FEDER.

Ethical Statement

Conflict of Interest: The authors report no conflicts of interest.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, Peterson RA, Kimmel PL (2007) Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 1332-1342.
2. Theofilou P (2011) Depression and anxiety in patients with chronic renal failure: the effect of sociodemographic characteristics. *Int J Nephrol* 2011: 514070.
3. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, et al. (2013) Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int* 84: 179-191.
4. Vecchio M, Palmer SC, Tonelli M, Johnson DW, Strippoli GF (2012) Depression and sexual dysfunction in chronic kidney disease: a narrative review of the evidence in areas of significant unmet need. *Nephrol Dial Transplant* 27: 3420-3428.
5. Cukor D, Rosenthal DS, Jindal RM, Brown CD, Kimmel PL (2009) Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients. *Kidney international* 75: 1223-1229.
6. Rosenthal Asher D, Ver Halen N, Cukor D (2012) Depression and nonadherence predict mortality in hemodialysis treated end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 16: 387-393.
7. Moura A, Madureira J, Alija P, Fernandes JC, Oliveira JG, et al. (2015) Predictors of health-related quality of life perceived by end-stage renal disease patients under online hemodiafiltration. *Qual Life Res* 24: 1327-1335.
8. Blumenfeld M, Levy NB, Spinowitz B, Charytan C, Beasley CM Jr, et al. (1997) Fluoxetine in depressed patients on dialysis. *Int J Psychiatry Med* 27: 71-80.
9. Duarte PS, Miyazaki MC, Blay SL, Sesso R (2009) Cognitive-behavioral group therapy is an effective treatment for major depression in hemodialysis patients. *Kidney int* 76: 414-421.
10. Cukor D, Ver Halen N, Asher DR, Coplan JD, Weedon J, et al. (2014) Psychosocial intervention improves depression, quality of life, and fluid adherence in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 25: 196-206.
11. Ikizler TA (2013) A patient with CKD and poor nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 2174-2182.
12. Lopes AA, Elder SJ, Ginsberg N, Andreucci VE, Cruz JM, et al. (2007) Lack of appetite in haemodialysis patients—associations with patient characteristics, indicators of nutritional status and outcomes in the international DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 22: 3538-3546.
13. Alp Ikizler T, Stenvinkel P, Lindholm B (2008) Resolved: Being Fat Is Good for Dialysis Patients: The Godzilla Effect. *J Am Soc Nephrol* 19: 1059-1064.
14. Kaysen GA (2009) Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 Suppl 1: S56-63.
15. Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, Perkovic V, Gallagher MP, et al. (2014) Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 63: 968-978.

16. Apóstolo J (2011) Adaptation into European Portuguese of the Geriatric Depression Scale (GDS-15). *Referência* 3: 452.
17. Ribeiro O, Teixeira L, Duarte N, Azevedo MJ, Araújo L, et al. (2012) Versão Portuguesa da Escala Breve de Redes Sociais de Lubben (LSNS-6). *Kairós Revista da Faculdade de Ciências Humanas e Saúde* ISSN 2176-901X 15: 217-234.
18. Amado L, Ferreira N, Miranda V, Meireles P, Povera V, et al. (2015) Self-reported medication adherence in patients with end-stage kidney disease undergoing online-haemodiafiltration. *J Ren Care* 41: 231-238.
19. Weisbord SD, Mor MK, Sevick MA, Shields AM, Rollman BL, et al. (2014) Associations of depressive symptoms and pain with dialysis adherence, health resource utilization, and mortality in patients receiving chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1594-1602.
20. Mitchell AJ, Subramaniam H (2005) Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry* 162: 1588-1601.

10. *Frailty in end-stage renal disease patients under dialysis and its association with clinical and biochemical markers* (Poveda et al., 2017).

Autores: Verónica Poveda, Madalena Filgueiras, Vasco Miranda, Alice Santos-Silva, Constança Paúl, Elísio Costa.

BRIEF REPORT

FRAILTY IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS UNDER DIALYSIS AND ITS ASSOCIATION WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS

V. POVEDA^{1,2,3}, M. FILGUEIRAS⁴, V. MIRANDA^{4,5}, A. SANTOS-SILVA^{6,7}, C. PAÚL^{1,3},
E. COSTA^{6,7}

1. Abel Salazar Biomedical Sciences Institute, University of Porto, Porto, Portugal; 2. University of Santa Elena, La Libertad, Ecuador; 3. CINTESIS - Center for Health Technology and Services Research (CINTESIS), University of Porto, Porto, Portugal; 4. Clínica de Hemodiálise de Gondomar, Gondomar, Portugal; 5. Clínica de Hemodiálise de Felgueiras, Felgueiras, Portugal; 6. Department of Biological Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal; 7. UCIBIO, REQUIMTE, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Portugal.

Corresponding author: Elísio Costa, Laboratório de Bioquímica, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal, Email: emcosta@ff.up.pt

Abstract: Frailty is a common complication in elderly patients with end-stage renal disease (ESRD) under dialysis, which is a strong risk factor for low quality of life, morbidity, and mortality. In this work, we aimed to evaluate the prevalence of frailty in a group of Portuguese ESRD patients, and its association with socio-demographic, clinical and biochemical markers. We performed a cross-sectional study with 83 ESRD patients (44 males and 39 females, 64.3 [\pm 14.6] years old) on regular dialysis. The classification of the ESRD patients as robust, pre-frail and frail was performed using the FRAIL questionnaire. Social support, data about sociodemographic and comorbidities, and haematological, iron status, dialysis adequacy, nutritional and inflammatory markers were also evaluated. Our results confirmed that frailty is a highly prevalent condition in ESRD patients, particularly in female patients. An association between FRAIL score and increased depressive symptoms, presence of hypertension and decrease nutritional status was also found.

Key words: Frailty, ageing, renal disease, chronic kidney disease, ESRD.

J Frailty Aging 2017;in press
Published online in press

Introduction

Frailty is a clinical condition characterised by a significant decline in an older person's ability to carry out activities of daily living and comprises changes associated with ageing, chronic disease and lifestyle. Frailty is highly prevalent in people older than 65 years (prevalence rates range from 7 to 16.3%) and this prevalence tends to increase with age (1). It is associated with the accumulation of age-related defects in different physiological systems, decreasing physiological reserves, increasing vulnerability to stressors, and the risk of falls, hospitalisation, institutionalisation and death (2). Moreover, frailty has been associated with adverse outcomes such as physical limitations, cognitive function impairment and low quality of life. There are also physical and psychological components described as associated with frailty, including weight loss, fatigue, resistance decrease, ambulation difficulties, comorbidities and polypharmacy (3).

An increasing proportion of end-stage renal disease (ESRD) patients under dialysis was observed with increasing age (4), which is also associated with physiological decline. Frailty is a common complication in elderly patients with ESRD under dialysis, which is strong risk factor for low quality of life, morbidity, and mortality (5, 6). There are several factors that may contribute to the development of frailty in ESRD patients, such as metabolic disturbances, enhanced inflammatory and oxidative stress associated to vascular access type, clinical infections, periodontal diseases and water quality (7).

As ESRD is a growing health public problem with an increasing prevalence worldwide, and considering the lack of information about frailty in ESRD patients under online-haemodiafiltration (OL-HDF), this work aims to evaluate the prevalence of frailty, and its association with sociodemographic, clinical and biochemical markers.

Material and methods

Patients and study design

We performed a cross-sectional study to evaluate the prevalence of frailty in ESRD patients under OL-HDF and its relationship with sociodemographic, clinic and psychological factors, and analytical data.

We evaluated 83 patients from two dialysis clinic in the north region of Portugal (64.3 \pm 14.6 years old; 53.0% males) under dialysis three times a week, for 3-5 hours. The aetiology of ESRD was hypertension in 27 (32.5%), diabetes in 9 (10.8%), and both in 20 (24.1%) patients. Synthetic high-flux polysulphone dialysers (Fresenius Medical Care, Bad Hamburg, Germany) were used. Patients were excluded if they: (1) had acute inflammatory or infectious diseases; (2) were in the dialysis program for less than three months; (3) were less than 18 years old; or (4) did not agree to participate in the study. The ethics committees of involved dialysis clinics have approved this study. The patients were informed about the aim of this study and signed consent.

Initially, a physician assessed frailty by using the FRAIL

FRAILTY AND ASSOCIATED FACTORS IN A BRAZILIAN POPULATION

Table 1
Results of studied variables stratified by frailty status (robust, pre-frail, frail)

	Robust (n=14)	Pre-frail (n=45)	Frail (n=24)	P value
<i>Sociodemographic and clinical data</i>				
Age, years	53.5 (46.3-72.3)	66.0 (53.5-76.5)	73.0 (65.0-77.8)*	0.021
Gender, n (%) male	10 (71.4)	29 (64.4)	5 (20.8)	0.010
Diabetes, %	1 (7.1)	15 (33.3)	13 (54.2)	0.013
Hypertension, n (%)	4 (28.6)	25 (55.6)	18 (75.0)	0.020
Time under dialysis, months	61.0 (34.0-142.3)	42.0 (21.0-73.0)	40.5 (17.3-98.5)	0.565
Central venous catheter use, n (%)	1 (7.1)	5 (11.1)	4 (16.7)	0.658
Interdialytic weight gain, kg	2.3 ± 0.8	2.6 ± 0.8	2.0 ± 0.8 †	0.015
KTv	1.6 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.6 ± 0.3	0.268
<i>Haematological data</i>				
Haemoglobin, g/dL	11.5 ± 1.1	12.1 ± 1.7	11.1 ± 1.1 †	0.038
Erythrocytes, x10 ¹² /L	3.6 (3.5-4.0)	3.9 (3.6-4.3)	3.6 (3.4-4.0)	0.083
Mean cell haemoglobin concentration, g/dL	32.7 (32.0-33.3)	32.6 (32.2-33.2)	32.3 (31.9-32.8)	0.070
<i>Iron status</i>				
Iron, mg/dL	78.0 (64.8-100.5)	62.0 (44.0-78.5)	50.0 (40.8-61.8)*	0.005
Transferrin, mg/dL	162.4 ± 22.8	177.4 ± 30.7	158.3 ± 24.0 †	0.018
Ferritin, ng/mL	439.9 ± 287.1	294.7 ± 229.4	467.4 ± 273.1 †	0.017
<i>Nutritional markers</i>				
Albumin, g/dL	40.6 ± 2.5	39.9 ± 2.9	37.2 ± 3.8 *†	0.001
Body mass index, Kg/m ²	23.5 ± 3.0	26.1 ± 4.6	26.3 ± 4.5	0.126
Lubben social network scale	14.0 (12.0-19.5)	15.0 (12.0-20.0)	13.5 (7.5-15.8)	0.095
<i>Mini Mental State Examination scale</i>				
Mini Mental State Examination scale	28.0 (27.8-29.0)	28.0 (26.0-29.5)*	25.0 (21.3-29.0) *†	<0.001
Global Deterioration scale	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)*	2.0 (1.0-3.0) *†	0.002
Beck Depression Inventory scale	4.0 (1.8-11.0)	11.5 (6.5-17.5)*	17.5 (11.3-23.8)*	0.001
Charlson Comorbidity Index	3.0 (2.0-3.0)	4.0 (2.5-5.5)	4.5 (3.0-6.0)*	0.037

* p<0.05 vs robust group; † p<0.05 vs pre-frail group.

questionnaire (FRAIL), cognitive function with mini mental state examination (MMSE), Global deterioration scale (GDS), and comorbidities with Charlson comorbidity index (CCI). Patients themselves completed the abbreviated Lubben social network (LSNS-6) and Beck depression inventory-II (BDI-II). Blind or disabled patients were help by the physician to complete the self-administered questionnaires.

The classification of the ESRD patients as robust, pre-frail and frail was performed using the FRAIL scale score. This scale assesses physical frailty and includes five components: fatigue, resistance, ambulation, illness, and loss of weight. The scores 3-5 represent frail patients, 1-2 pre-frail patients, and 0 denotes robust patients (8).

The Portuguese version of MMSE was used (9) to assess global cognitive function with questions about orientation, registration, attention and calculation, recall, language and visual construction. Moreover, the Portuguese version of

GDS was used to assess cognitive function impairment (10). Comorbidities were evaluated by using CCI with ICD-9-CM codification (11). Social support was measured with the Portuguese version of the abbreviated LSNS-6 (12), and the depressive symptomatology were assessed using the Portuguese version of BDI-II (13).

Socio-demographic data, dialysis and clinical information, and medication were collected from patient's records. Standard laboratorial techniques were used to evaluate haematological data, iron status, nutritional, inflammatory and dialysis adequacy markers.

Statistical analysis

Variables are reported as mean ± standard deviation or as proportions. Data were analysed using the program SPSS 21.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL). Normality of data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Differences

between robust, pre-frailty and frailty groups were analysed by using one-way ANOVA supplemented with Turkey's HSD post-hoc test. The association between categorical variables was analysed using the chi-squared test or Fisher's exact test. Pearson's or Spearman rank correlations coefficients were used to evaluate relationships between sets of data. Multiple regression analysis using a stepwise method was used to determine independent factors associated with FRAIL score. Variables with p-value less than 0.1 in ANOVA analysis were included in multivariable logistic regression model. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

Our results showed a prevalence of pre-frailty of 54.2% ($n=45$) and of frailty of 28.9% ($n=24$), in our group of ESRD patients. When the 3 groups of patients (robust, pre-frail and frail) were compared, we found that frail patients group showed an association with higher age, female gender, and presence of diabetic and/or hypertension. We also found an association with lower interdialytic weight gain, haemoglobin concentration, iron, transferrin and albumin serum levels, and with high ferritin serum levels (table 1).

Table 2

Association of explanatory variables with FRAIL score

Variables	B	95% confidence interval	P value
Constant	1.667	(1.070, 2.264)	< 0.001
Gender	-0.696	(-1.081, -0.311)	0.001
Beck Depression Inventory score	0.052	(0.029, 0.075)	< 0.001
Hypertension	0.649	(0.264, 1.033)	0.001
Iron	-0.008	(-0.015, -0.002)	0.015

Variables included in the model are those presenting a p value less than 0.1 in ANOVA analysis (Table I). Variables that have been excluded from the stepwise regression analysis were the following: age, diabetes, intradialytic weight gain, haemoglobin, erythrocyte counts, MCHC, transferrin, ferritin, albumin, Lubben social network scale, global deterioration scale score and Charlson comorbidity index.

Lower cognitive function (decreased MMSE scale score and increased global deterioration scale score) and higher depressive symptoms and number of comorbidities were also observed in the frail group of patients (table I). Moreover, we also found a negative significant correlation between frailty scale score and MMSE scale score ($r=-0.280$; $p=0.010$), GDS score ($r=0.277$; $p=0.011$), albumin ($r=-0.296$; $p=0.007$), iron ($r=-0.255$; $p=0.02$), and interdialytic weight gain ($r=-0.247$; $p=0.025$), with a positive significant correlation with depression symptoms ($r=0.488$; $p<0.001$) and comorbidities ($r=0.293$; $p=0.007$).

Multiple regression analysis identified gender, depressive symptoms, hypertension and lower serum iron levels as

independent variables associated with FRAIL score, which accounts for 42.4% of explained variance (table 2).

Discussion

This study showed a high proportion of ESRD under dialysis that met the definition of frailty. A prevalence of 28.9 % and 54.2% of frailty and pre-frailty, respectively, was found in this cross-sectional study. Previous studies in dialysis patients showed higher frailty prevalence between 30.0 % and 73.0 % (14). This low prevalence found in this study can be justified by the different methods used to evaluate frailty in dialysis patients. Thus, common scales assess eight frailty factors considered in three dimensions of frailty: physical, psychological and social. We used FRAIL scale that included just physical dimension to classify patients as robust, pre-frail and frail.

An independent association between FRAIL score and gender, depressive symptoms (BDI score), hypertension and iron serum levels was found in our group of patients.

The higher prevalence of frailty in women is also described in other studies (1, 2) and has been related with the early loss of lean body mass and muscle strength when compared with men (2). These findings are also consistent with studies in community-dwelling older patients (1).

Anaemia is a common complication in ESRD patients under dialysis, which has a negative impact on the cardiovascular system, cognitive function, exercise capacity and quality of life, resulting in a significant morbidity and mortality in these patients. It is mainly due to a lower production of erythropoietin by the kidney, enhanced inflammatory process, decreased erythrocyte life span and increased circulating uremic toxins. In our group of frail patients, we found a significant decrease in haemoglobin concentration, iron and transferrin serum levels, and an increase in ferritin serum levels. These results could be related to the decrease in food intake, which decreased the intestinal absorption of dietary iron and the availability of iron for erythropoiesis. This is more serious, since dialysis patients showed alterations in iron metabolism associated with the enhanced inflammatory process (7, 15, 16).

An association between frailty with depressive symptomatology was found, which is consistent with the actual literature, describing similar results in non-dialysis frail patients (6). We consider that frail ESRD patients are more prone to cognitive impairment and depressive symptomatology because they are exposed to multiple risk factors like oxidative, inflammatory and cyclical haemodynamic stress produced by dialysis treatment itself, and particularly the long-term exposure to cardiovascular risk factors such as hypertension and diabetes. In this regard, frail patients in our study also showed a significant association with hypertension. Interpreting our findings, depression and cognitive decline in frail patients under dialysis could have common causes related to subclinical

FRAILITY AND END-STAGE RENAL DISEASE

neuropathological, cardiovascular lesions and neuroendocrine dysregulation linked to hypertension, diabetes and renal diseases.

In conclusion, our results confirm that frailty is a highly prevalent condition in ESRD patients under dialysis, particularly in female patients, and is associated with a decrease in nutritional status and increased depressive symptoms. As mortality is greater in frail ESRD patients, the identification of frail patients will be very important in order to implement interventions to prevent frailty.

Acknowledgments: Verónica A. Poveda P., MD, received support from the National Secretary of Higher Education, Science, Technology and Innovation “SENESCYT” and from the University Peninsula of Santa Elena, Santa Elena, Ecuador. This work is supported by the FCT/MEC through national funds and co-financed by FEDER, under the Partnership Agreement (PT2020UID/MULTI/04378/2013 – POCI/01/0145/FERDER/007728); and by FCT (UID/Multi/04378/2013), COMPETE-FEDER and by CCDRN (Norte-01-0145-FEDER-000024).

Conflict of Interest: none.

References

1. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-92.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
3. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(6):392-7.
4. Ortiz A, Covic A, Fliser D, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.* 2014;383(9931):1831-43.
5. Iyasere OU, Brown EA, Johansson L, et al. Quality of life and physical function in older patients on dialysis: A comparison of assisted peritoneal dialysis with haemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;CJN. 01050115.
6. Searle SD, Rockwood K. Frailty and the risk of cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):54.
7. Kaysen GA. Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4 Suppl 1:S56-63.
8. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(7):601-8.
9. Guerreiro M, Silva AP, Botelho MA, Leitão O, Castro-Caldas A, Garcia C. Adaptação à população portuguesa da tradução do Mini Mental State Examination (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia.* 1994;1(9):9-10.
10. Leitão O, Nina A. Escalas e testes na demência. *Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência.* 2008:107-10.
11. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-51.
12. Ribeiro O, Teixeira L, Duarte N, et al. Versão Portuguesa da Escala Breve de Redes Sociais de Lubben (LSNS-6). *Kairós Revista da Faculdade de Ciências Humanas e Saúde ISSN 2176-901X.* 2012;15:217-34.
13. Campos RC, Gonçalves B. The Portuguese version of the beck depression inventory-II (BDI-II). *Eur J Psychol Assess.* 2011.
14. Musso CG, Jauregui JR, Núñez JFM. Frailty phenotype and chronic kidney disease: a review of the literature. *International urology and nephrology.* 2015;47(11):1801-7
15. Lankhorst CE, Wish JB. Anaemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev.* 2010;24(1):39-47.
16. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I, et al. Frailty and health related quality of life in end stage renal disease patients of all ages. *J Frailty Aging* 2016;5(3):174-179

11. *End-stage renal disease adherence questionnaire: translation and validation to the portuguese language* (Poveda et al., 2016).

Autores: Verónica Poveda, Leonilde Amado, Madalena Filgueiras, Laetitia Teixeira, Vasco Miranda, Alice Santos-Silva, Constança Paúl e Elísio Costa.

CLINICAL STUDY

End-stage renal disease adherence questionnaire: translation and validation to the portuguese language

Verónica Poveda^{a,b,c}, Leonilde Amado^d, Madalena Filgueiras^e, Laetitia Teixeira^{a,c}, Vasco Miranda^{d,e,f}, Alice Santos-Silva^{g,h}, Constança Paúl^{a,c} and Elísio Costa^{g,h}

^aAbel Salazar Biomedical Sciences Institute, University of Porto, Porto, Portugal; ^bFaculty of Social Sciences and Health, University of Santa Elena, La Libertad, Ecuador; ^cCenter for Health Technology and Services Research (CINTESIS), University of Porto, Porto, Portugal; ^dNephrocare Portugal, SA-Nephrocare Maia, Maia, Portugal; ^eClínica De Hemodiálise De Gondomar, Gondomar, Portugal; ^fClínica De Hemodiálise De Felgueira, Felgueiras, Portugal; ^gDepartment of Biological Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal; ^hUCIBIO, REQUIMTE, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Portugal

ABSTRACT

Non-adherence to medical plans is recognized as an important problem in dialysis patients, since it has been associated with increased morbidity and mortality, resulting in disproportionately high costs of care. The success of renal replacement therapy depends on the adherence of patients to the different aspects of the therapeutic strategy, which includes a complex drug regimen involving a wide variety of drugs and doses, several prescribed dialysis sessions with different durations, dietetic recommendations and restriction of fluid intake. In this work, we aimed to translate and validate a previously described self-reported end-stage renal disease questionnaire (ESRD-AQ) to the Portuguese language (PESRD-AQ). After ESRD-AQ translation, a validation was performed by experts and by using a cohort of 185 Portuguese dialysis patients. PESRD-AQ reliability analysis showed strong test–retest stability across all items, with an intra-class correlation of 0.931. The average of the item-level content validity index by experts for the 46 items was 0.98, ranging from 0.94 to 1. Moreover, we found that PESRD-AQ scores indicative of non-adherence were associated with alterations in some biological and biochemical markers of non-adherence, including interdialytic weight gain. In conclusion, our results showed that PESRD-AQ, which presented an acceptable reliability and validity, is a valid tool to be used for adherence evaluation by Portuguese-speaking dialysis patients.

ARTICLE HISTORY

Received 21 March 2016
Revised 30 May 2016
Accepted 29 June 2016
Published online 21 October 2016

KEYWORDS

Adherence; compliance; dialysis; non-adherence; questionnaire

Introduction

End-stage renal disease (ESRD) is a growing public health problem, given the increasing prevalence worldwide. It is estimated that by 2020 the number of ESRD patients will increase by ~60% when compared with the number of patients registered in 2005. Data from 150 countries showed that over 3 million patients were treated for ESRD worldwide by the end of 2012 and that the number of patients is growing faster than the world population (growth rate: 7%).¹ ESRD patients show a high mortality rate,^{2–4} which far exceeds the mortality rate found in the general population. Currently, knowledge of the mechanisms leading to increased mortality in this context is incomplete. In spite of the significant technological and therapeutic advances observed in this medical field over the last decades, the survival of these patients is still low. Cardiovascular diseases have been

considered the most common cause of morbidity and mortality in these patients.⁵

Adherence and persistence to medical plans is recognized as an important problem in dialysis patients, since it has been associated with increased morbidity and mortality, resulting in disproportionately high costs of care.^{6–9} The success of renal replacement therapy depends on patients' adherence and persistence to the different aspects of the therapeutic strategy, which includes a complex drug regimen involving a wide variety of drugs at different doses, several prescribed dialysis sessions with different durations, dietetic recommendations and restriction of fluid intake.¹⁰ A high variability in the degree of adherence to therapeutic regimens in dialysis patients has been described. Non-adherence to prescribed medication has been found in 15.4–50.2% of dialysis patients, while non-adherence to

CONTACT Elísio Costa ✉ emcosta@ff.up.pt 📧 Laboratório de Bioquímica, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

liquid restriction ranges from 9.7–49.5% and non-adherence to the recommended diet ranges between 9 and 22.1%^{11,12}. The non-adherence to treatment regimens is associated with poor treatment outcomes, such as bone demineralization, pulmonary edema and metabolic alterations that favor cardiovascular injury, leading to an increase in the number of hospitalizations and deaths.¹³

Treatment adherence of the ESRD patient under dialysis can be monitored by biological and biochemical markers, namely through dialysis adequacy through urea kinetics level, residual kidney function, and blood pressure control.¹⁴ Furthermore, missing or shortening of the dialysis treatment can be noted by the dialysis staff. These factors, together, allow for the measurement of patient adherence to, and outcomes of, the dialysis strategy. Medication and dietetic adherence can be correlated to serum potassium and serum phosphate concentrations, blood urea nitrogen and interdialytic weight gain, and serum albumin concentration provides a characterization of dietetic status, although several others factors can affect these parameters. However, these biomarkers seem to be more effective and reliable in the evaluation of clinical outcomes than non-adherence.¹⁵

There are currently several self-report scales used to assess patient adherence,^{16,17} but there are a lack of scales that can be used in dialysis patients who require a complex therapeutic regime, including diet and fluid controls.¹² Thus, we considered it important to translate the self-reported end-stage renal disease questionnaire (ESRD-AQ)¹⁸ to be used in Portugal. In this context, we aimed to translate the ESRD-AQ to the Portuguese language and to validate this questionnaire by experts and by using potential biological and biochemical markers of non-adherence in a cohort of Portuguese dialysis patients.

Material and methods

The original English version of the self-report ESRD-AQ instrument was developed to assess all components of adherence behaviors in dialysis patients,¹⁸ including adherence to dialysis sessions, prescribed medication, fluid and dietary intake restrictions. In the original version, ESRD-AQ validity, calculated using the item-level content validity index (I-CVI) was 0.99 and test–retest stability with an intra-class correlation (ICC) ranging from 0.83 to 1.00.

The ESRD-AQ instrument is divided into five sections and comprises 46 items: the first five items collect data about general clinical information; 14 items are about dialysis attendance; nine items are about medication

use; 10 items ask about fluid restrictions; and the last eight items inquire about diet. Likert scales, multiple choice questions and binary responses were used to respond to the ESRD-AQ. The overall adherence score is obtained by summing the responses of questions number 14, 17, 18, 26, 31, and 46, higher punctuation indicated better adherence behavior. Furthermore, questions 11, 12, 22, 23, 32, 33, 41, and 42 measure patients' knowledge and perceptions about treatment.¹⁸

Translation of the ESRD-AQ into Portuguese

First, a bilingual pharmacist and a physician conducted the translation of the original English version separately. Then, the two translators and a facilitator compared the two translations to synthesize and generate the first Portuguese version of the ESRD-AQ (PESRD-AQ). Second, the PESRD-AQ was subjected to a process of blind back-translation conducted by another bilingual pharmacist. To follow, the facilitator identified the translate imperfections and created the second version of PESRD-AQ. Furthermore, nine dialysis patients evaluated and identified the items they considered confusing, very technical or inadequate to the Portuguese culture. Finally, a team of seven bilingual speaking health professionals consisting of two nephrologists, four renal nurses and a nutritionist reviewed, commented on and approved the final version of the tool (Supplemental file 1). The original ESRD-AQ score system¹⁸ has been used in the Portuguese version of the questionnaire.

Validation of the instrument

To validate the instrument, an interdisciplinary team was asked to review and evaluate every group of items of the PESRD-AQ, using a 4-point Likert-type scale that scored from 1–4 (1 = not relevant, 2 = somewhat relevant, 3 = quite relevant, and 4 = highly relevant).

We also evaluated 185 Portuguese ESRD patients undergoing online-hemodiafiltration (OL-HDF) from three dialysis clinics (50.3% female, mean age of 66.44 ± 14.29 years old and an average dialysis vintage of 62.53 ± 58.04 months). Patients were under therapeutic dialysis three times per week for a duration of 3–5 h. The etiology of ESRD was diabetes in 71 (38.4%) patients, hypertension in 115 (62.2%) and both diabetes and hypertension in 49 (26.5%). For the OL-HDF procedure, synthetic high-flux polysulfone dialyzers (Fresenius Medical Care, Bad Hamburg, Germany) were used. This study has been approved by the ethics committees of the involved dialysis clinics. The patients were informed about the aim of this study and signed consent.

The inclusion criteria were: (i) Portuguese nationality, (ii) receiving OL-HDF for ≥ 3 months, (iii) ≥ 18 years of age, and (iv) independent with self-care activities.

PESRD-AQ was self-administered to all patients who agreed to take part in this study, meaning the questionnaire was completed by the patients themselves. For the evaluation of interclass correlation coefficients, 10 dialysis patients were evaluated at two different time points over a two-day period. Moreover, potential biological and biochemical markers of non-adherence, including percentage of urea reduction ratio, K_Tv, blood glucose concentration (in diabetic patients), hemoglobin concentration, ferritin, albumin, potassium and phosphorus serum levels, diastolic and systolic pressures and interdialytic weight gain (in kilogram and in percentage of dry weight) were used for questionnaire validation. Analysis of these markers was performed in the same week as the PESRD-AQ self-administration.

Patients were considered to be adherent to the prescribed dialysis sessions if they responded “during the last months, I did not miss any dialysis treatment, and have not shortened my dialysis time in the last month” to questions 14, 17 and 18; adherent to the drug regimen if they responded “I did not miss my medicines during the past week” to question 26; adherent to fluid intake restrictions if they responded “all the time followed the fluid restriction recommendations during the past week” to question 31; and adherent to dietetic recommendations if they responded “all the time followed the diet recommendations during the past week” to question 46. Finally, patients that achieved the maximum total score of 1200 on the PESRD-AQ were considered globally adherent.

Statistical analysis

Expert validation and reliability of PESRD-AQ were measured using item-level content validity indexes for each item (total 46 items) and intraclass correlation coefficients, respectively.

All variables are reported as mean \pm standard deviation, median (interquartile range) or proportions. Data were analyzed using the program SPSS 21.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL). The normality of data was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. Differences between groups were analyzed by using a Student’s *t*-test or Mann–Whitney test, according to the results obtained in the Kolmogorov–Smirnov test. The association between categorical variables was evaluated using the chi-squared test or Fisher’s exact test. Pearson or Spearman’s rank correlation coefficients were used to evaluate relationships between sets of data. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

The results were analyzed in order to assess the reliability and validity of the PESRD-AQ by experts and through the establishment of the association between PESRD-AQ scores and potential biological and biochemical markers of non-adherence.

PESRD-AQ reliability analysis showed strong test-retest stability across all items, with an ICC of 0.931 (Table 1). The average of the item-level content validity index by experts for the 46 items was 0.98, ranging from 0.94 to 1 (Table 2).

Using the PESRD-AQ results, and considering the criteria established in the material and methods section, we showed that 6.5% of our group of ESRD patients were not adherent to dialysis treatment, 15.7% were not adherent to medication, 50.3% were not adherent to fluid restrictions and 56.2% were not adherent to diet restrictions. Globally, 72.4% of our ESRD patients were classified as non-adherent to at least one aspect of the therapeutic strategy.

When we compared the potential biological and biochemical markers of non-adherence between patients adherent to dialysis treatment and those considered to be non-adherent, we only found a trend for higher diastolic pressure ($p = 0.085$) in the non-adherent group of patients. ESRD patients classified as non-adherent to fluid restrictions showed a lower proportion of males, and higher K_Tv and interdialytic weight gain (kg and percentage of dry weight), when compared with those considered to be adherent to fluid restrictions. Moreover, ESRD patients classified as non-adherent to dietary restrictions showed higher ferritin serum levels, and lower hemoglobin concentrations when compared with those considered to be adherent to dietary restrictions. ESRD patients classified as non-adherent to at least one aspect of the therapeutic strategy also showed lower hemoglobin concentrations (Table 3), when compared with those classified as adherents.

We also found significant correlations between fluid restriction scores and interdialytic weight gain in kg ($r = -0.227$; $p = 0.002$) and in percentage of dry weight ($r = -0.202$; $p = 0.007$); and between dietary restrictions and hemoglobin concentration ($r = 0.150$; $p = 0.049$).

Concerning the attitude/perception PESRD-AQ questions, the percentage of each response is shown in Supplementary File 2. The percentage of patients that

Table 1. Results of ICC analysis, showing strong test–retest stability for all items.

ICC	95% Confidence interval		F-test			
	Lower bound	Upper bound	F-value	df1	df2	Sig.
0.931	0.694	0.984	14.5	8	8	0.001

Table 2. Results of content validity of PESRD-AQ by experts.

ESRD-AQ area (item number)	Item number in agreement	Number of experts in agreement	Item number in disagreement	Number of experts in disagreement	I-CVI
General information (1–5)	2, 4, 5	7	1, 3	1	0.94
Hemodialysis attendance (6–19)	6–13, 16–19	7	14, 15	1	0.98
Medication (20–28)	20–28	7		0	1
Fluid (29–38)	29–38	7		0	1
Diet (39–46)	39–46	7		0	1
Average I-CVI					0.98

responded “highly important” to the questions “Question #11: how important do you think it is your dialysis schedule” and “Question # 22: how important do you think it is to take your medicines as scheduled?” was significantly higher in the group of patients classified as adherent to medicines, when compared with those who were non-adherent (39.1 vs 10.3%, $p = 0.003$; 33.3 vs 13.8%, $p = 0.046$, respectively). We also found a trend towards a higher proportion of patients that responded “highly important” to the question “Question #32: how important do you think it is to limit your fluid intake” in the group of patients adherent to dialysis treatment (26.6 vs 0%, $p = 0.068$), to medicines (27.6 vs 10.3%, $p = 0.061$) and to fluid restrictions (30.4 vs 19.4%, $p = 0.090$), when compared with the non-adherent group. Moreover, we also observed a trend towards a higher proportion of patients that responded “highly important” to the question “Question #41: how important do you think it is to watch the type of food you eat each day?” in the group of patients adherent to fluid restrictions, when compared with those patients that were non-adherent to fluid restrictions (28.3 vs 16.1%, $p = 0.053$).

Discussion

There are no effective scales for evaluating adherence to medical plans in dialysis patients which measure adherence to dialysis sessions, drug prescriptions and fluid and dietary restrictions. In this work, we translated and validated the ESRD-AQ to Portuguese. This is the only published scale currently available for assessing dialysis patient’s adherence behavior. Our results showed that PESRD-AQ is an effective and useful tool that can be used in dialysis patients in the Portuguese speaking community.

Internal consistency reliability (Cronbach’s α) has not been evaluated since the instrument’s design does not possess homogeneous items to address internal consistency reliability, as described in the original description of the questionnaire.¹⁸ PESRD-AQ analysis shows strong test–retest stability and a high level of concordance between experts for the 46 items of the scale. Given the lack of a well-established and standardized

measurement tools for comparison, for PESRD-AQ validation, a cohort of 185 patients under OL-HDF treatment were studied. Patients were surveyed in order to identify associations between some previously described biological and biochemical markers of non-adherence and PESRD-AQ scores.

Considering the PESRD-AQ total score, we found that 72.4% of the dialysis patients described themselves as non-adherent to one or more aspects of the therapeutic strategy, such as dialysis sessions, prescription medicines, and/or fluid and nutritional recommendations. These dialysis patients classified as non-adherent to one or more aspects of therapeutic strategy showed lower hemoglobin concentrations, a biochemical change, which was also related with diet non-adherence. Indeed, anemia is the most frequent complication associated with dialysis. The introduction of recombinant human erythropoietin therapy has led to a significant reduction in anemia and its associated complications. However, dialysis patients are at risk of developing iron deficiency anemia, which can be related, at least in part, to nutritional deficiencies.^{13,19} These results suggest that PESRD-AQ total score can be an important tool to detect non-adherence to dietary recommendation in dialysis patients.

Missing and shortening dialysis sessions occurred among 6.5% of our dialysis patients, showing that adherence to dialysis treatment is not a major problem for most of these patients. These results are very similar to those found in previously published studies, namely, in the DOPPS study²⁰, which report a prevalence of 1% in skipped dialysis sessions and of 9% in shortened dialysis sessions in five European countries. In our study, when adherents and non-adherents to dialysis session were compared, only a trend ($p = 0.085$) to high diastolic pressure was found in the non-adherent group of patients. High blood pressure in dialysis patients is associated with non-adherence to salt and liquid restrictions, non-adherence to blood pressure medications and missing or shortening of dialysis treatments.²¹

This study showed that 15.7% of the patients considered themselves as non-adherent to medication. This prevalence is slightly higher than that found in a

Table 3. Comparison of sociodemographic data, and biological and biochemical markers of non-adherence between dialysis patients who were adherent and non-adherent to the different aspects of the therapeutic strategy, based on PESRD-AQ scores.

	PESRD-AQ total score			Dialysis treatment			Medication			Fluid restriction			Dietary restriction		
	Adherents (n = 51)	Non-adherents (n = 134)	p-Value	Adherents (n = 173)	Non-adherents (n = 12)	p-Value	Adherents (n = 156)	Non-adherents (n = 29)	p-Value	Adherents (n = 92)	Non-adherents (n = 93)	p-Value	Adherents (n = 81)	Non-adherents (n = 104)	p-Value
Age, years	68.2 ± 12.4	65.8 ± 14.9	0.270	66.45 ± 14.2	67.0 ± 15.7	0.899	66.8 ± 13.9	64.8 ± 16.0	0.481	67.4 ± 12.9	65.4 ± 15.4	0.337	67.4 ± 13.0	65.7 ± 15.2	0.421
Gender, % male	52.9	48.5	0.624	50.3	41.7	0.767	48.7	55.2	0.550	58.7	40.9	0.019	49.4	50.0	1.000
Time under dialysis, months	60.0	40.5	0.132	48.0	35.0	0.671	48.0	44.0	0.627	55.0	37.0	0.113	51.5	40.5	0.374
URR, %	(32.3–101.8)	(19.0–73.0)	0.165	(22.0–80.3)	(17.3–78.0)	0.844	(22.5–80.5)	(15.0–78.0)	0.261	(28.5–90.0)	(19.0–73.0)	0.211	(27.3–86.5)	(19.0–75.0)	0.084
K _{TV}	78.6 ± 5.1	79.8 ± 5.2	0.588	79.4 ± 5.3	79.7 ± 4.3	0.844	79.3 ± 5.1	80.5 ± 5.5	0.261	78.9 ± 4.9	79.9 ± 5.5	0.211	78.7 ± 5.2	80.0 ± 5.1	0.897
Diastolic pressure, mmHg	1.7 ± 0.3	1.7 ± 0.3	0.537	1.7 ± 0.3	1.7 ± 0.3	0.664	1.7 ± 0.3	1.8 ± 0.4	0.120	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.3	0.049	1.7 ± 0.3	1.7 ± 0.3	0.846
Systolic pressure, mmHg	63.1 ± 11.7	64.5 ± 14.2	0.537	63.6 ± 13.7	70.6 ± 10.0	0.085	63.7 ± 13.4	66.1 ± 14.9	0.395	63.1 ± 12.9	65.3 ± 14.3	0.299	64.4 ± 12.3	64.0 ± 14.5	0.439
Glucose, mg/dL ^a	133.8 ± 20.6	136.0 ± 20.8	0.516	135.8 ± 21.2	133.4 ± 10.1	0.478	135.2 ± 20.5	138.0 ± 22.3	0.501	134.2 ± 20.5	136.8 ± 20.8	0.389	134.1 ± 19.9	136.5 ± 21.2	0.574
Interdialytic weight gain, kg	159.3 ± 64.6	161.3 ± 63.9	0.908	159.8 ± 61.5	176.0 ± 103.3	0.625	159.9 ± 60.7	167.6 ± 90.7	0.767	163.5 ± 57.3	158.6 ± 68.9	0.761	155.7 ± 68.9	164 ± 59.9	0.652
Interdialytic weight gain, % of dry weight	2.0 ± 0.8	2.2 ± 0.8	0.268	2.1 ± 0.9	2.0 ± 0.6	0.663	2.1 ± 0.9	1.9 ± 0.7	0.234	1.9 ± 0.8	2.3 ± 0.9	0.015	2.1 ± 0.8	2.1 ± 0.9	0.761
Hemoglobin, g/dL	3.1 ± 1.1	3.1 ± 1.2	0.968	3.1 ± 1.2	3.1 ± 0.7	0.870	3.2 ± 1.2	2.8 ± 1.0	0.144	2.9 ± 1.1	3.3 ± 1.2	0.043	3.1 ± 1.1	3.1 ± 1.3	0.017
Ferritin, ng/mL	11.8 ± 1.7	11.1 ± 1.5	0.007	11.3 ± 1.6	11.2 ± 1.2	0.745	11.3 ± 1.5	11.1 ± 1.6	0.518	11.5 ± 1.6	11.1 ± 1.4	0.071	11.6 ± 1.6	11.1 ± 1.5	0.015
Albumin, g/L	394.0	488.0	0.300	466.4	366.2	0.743	427.5	519.4	0.739	427.0	488.0	0.899	386.8	533.5	0.431
Potassium, mmol/L	(267.0–571.0)	(238.0–679.1)	0.930	(254.3–665.9)	(177.8–697.1)	0.481	(238.8–673.5)	(305.5–663.8)	0.311	(235.4–703.0)	(252.0–666.0)	0.974	(230.1–570.8)	(276.3–733.4)	0.156
Phosphorus, mg/dl	4.0 ± 0.3	4.0 ± 0.3	0.051	4.0 ± 0.3	3.9 ± 0.4	0.306	3.9 ± 0.4	4.0 ± 0.4	0.866	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.3	0.424	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.3	0.090
	5.3 ± 0.7	5.0 ± 0.8	0.191	5.1 ± 0.8	4.8 ± 0.8	0.382	5.1 ± 0.9	5.1 ± 0.6	0.792	5.1 ± 0.8	5.0 ± 0.8	0.922	5.0 ± 0.8	5.1 ± 0.7	
	4.4 ± 1.2	4.1 ± 1.1		4.2 ± 1.2	3.9 ± 0.9		4.2 ± 1.2	4.1 ± 1.2		4.2 ± 1.2	4.2 ± 1.2		4.3 ± 1.2	4.1 ± 1.1	

Significant differences between groups are presented in bold. URR: Urea reduction ratio.

^aData presented correspond only to diabetic dialysis patients.

previous study by our group,²² in which a prevalence of self-reported non-adherence to medicines was found in 10.7% of the patients, using the Morisky–Green–Levine Measure Treatment Adherence (MTA) scale. In this previous study, a negative association between MTA score and blood pressure and triglyceride serum levels was found. These results suggest that the MTA scale seems to be more effective than the ESRD-AQ at assessing the medication adherence in dialysis patients.

Fluid and dietary restriction recommendations were the most difficult to follow by dialysis patients. Indeed, when questioned about last week, 50.3% of the patients considered themselves non-adherent to fluid restrictions and 56.2% to diet restriction. Patients classified as non-adherent to fluid restrictions showed higher K_{TV} and interdialytic weight gain, when compared with those classified as adherent. As previously reported, fluid adherence has a good correlation with interdialytic weight gain.²³ Moreover, our results also suggest that males are more adherents to fluid restrictions than females. Patients classified as non-adherent to dietary restrictions showed higher ferritin serum levels, and lower hemoglobin concentrations, when compared with those classified as adherent.

ESRD patients under dialysis that are adherent to the different aspects of dialysis treatment showed high perception of the importance of dialysis and medicine schedules, fluid intake limitations and diet restriction. These results suggest that improving self-empowerment of dialysis patients can lead to improved adherence to the different aspects of dialysis treatment.

Some limitations of this questionnaire were identified in the original version.¹⁸ Additionally, the validity of the Portuguese-speaking dialysis patient's version has been performed by evaluating the associations between some previously described biological and biochemical markers of non-adherence and PESRD-AQ scores. However, these biomarkers seem to be more effective and reliable in the evaluation of clinical outcomes than non-adherence.¹⁵

In conclusion, our findings support that the PESRD-AQ, which presented an acceptable reliability and validity, is a valid tool to be used by Portuguese-speaking dialysis patients for adherence evaluation.

Disclosure statement

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

Veronica A. Poveda P., MD, received support from the National Secretary of Higher Education, Science, Technology and Innovation "SENESCYT" No. 2259-ARG5-2014 and from the University Peninsula of Santa Elena, Santa Elena, Ecuador.

Funding

This work is supported by FCT/MEC through national funds and co-financed by FEDER, under the Partnership Agreement (PT2020UID/MULTI/04378/2013-POCI/01/0145/FERDER/007728) and norte-01-0145-FEDER-000024; and by FCT (UID/Multi/04378/2013), COMPETE-FEDER.

References

1. Fresenius Medical Care. *ESRD patients in 2012. A global perspective*. Germany: Fresenius Medical Care, Deutschland GmbH. 2013. Available from: <http://www.vision-fmc.com>. Accessed March 15, 2016.
2. Mehrotra R, Peralta CA, Chen SC, et al. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84:989–997.
3. Vollmer WM, Wahl PW, Blagg CR. Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1983;308:1553–1558.
4. Held PJ, Brunner F, Odaka M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis*. 1990;15:451–457.
5. Cabrera C, Brunelli SM, Rosenbaum D, et al. A retrospective, longitudinal study estimating the association between interdialytic weight gain and cardiovascular events and death in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2015;16:113.
6. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: Scientific review. *JAMA*. 2002;288:2868–2879.
7. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*. 2003;64:339–349.
8. Lowrie EG, Curtin RB, LePain N, Schatell D. Medical outcomes study short form-36: A consistent and powerful predictor of morbidity and mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1286–1292.
9. Knight EL, Ofsthun N, Teng M, Lazarus JM, Curhan GC. The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney Int*. 2003;63:1843–1851.
10. Denhaerynck K, Manhaeve D, Dobbels F, Garzoni D, Nolte C, De Geest S. Prevalence and consequences of nonadherence to hemodialysis regimens. *Am J Crit Care*. 2007;16:222–235.
11. Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, et al. Nonadherence in hemodialysis: Associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int*. 2003;64:254–262.
12. Leggat J, Orzol SM, Hulbert-Shearon TE, et al. Noncompliance in hemodialysis: Predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:139–145.
13. Matteson ML, Russell C. Interventions to improve hemodialysis adherence: A systematic review of randomized-controlled trials. *Hemodial Int*. 2010;14:370–382.
14. National Kidney F. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:884–930.
15. Durose CL, Holdsworth M, Watson V, Przygodzka F. Knowledge of dietary restrictions and the medical consequences of noncompliance by patients on hemodialysis are not predictive of dietary compliance. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:35–41.
16. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc*. 2011;51:90–94.
17. Jeffery RA, Navarro T, Wilczynski NL, et al. Adherence measurement and patient recruitment methods are poor in intervention trials to improve patient adherence. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:1076–1082.
18. Kim Y, Evangelista LS, Phillips LR, Pavlish C, Kopple JD. The End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire (ESRD-AQ): Testing the psychometric properties in patients receiving in-center hemodialysis. *Nephrol Nurs J*. 2010;37:377–393.
19. Weiss G. Anemia of chronic disorders: New diagnostic tools and new treatment strategies. *Semin Hematol*. 2015;52:313–320.
20. Hecking E, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, et al. Hemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:100–107.
21. Kauric-Klein Z. Predictors of nonadherence with blood pressure regimens in hemodialysis. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:973–980.
22. Amado L, Ferreira N, Miranda V, et al. Self-reported medication adherence in patients with end-stage kidney disease undergoing ONLINE-HAEMODIAFILTRATION. *J Ren Care*. 2015;41:231–238.
23. Lindberg M, Prutz KG, Lindberg P, Wikstrom B. Interdialytic weight gain and ultrafiltration rate in hemodialysis: Lessons about fluid adherence from a national registry of clinical practice. *Hemodial Int*. 2009;13:181–188.

VI. DISCUSSÃO

A DRC é um grande problema de saúde pública mundial com uma prevalência que continua a aumentar, tendo repercussões socioeconómicas, nomeadamente o aumento das necessidades de TSR, a única alternativa para o prolongamento da vida. Calcula-se que em 2030 a prevalência de pessoas que deverão receber TSR será de 5.439 milhões (Liyanage et al., 2015). Por tal razão, estudar as problemáticas associadas aos doentes com DRCT é crucial para o desenvolvimento de medidas de prevenção e/o desenvolvimento de intervenções precoces que possam minimizar as complicações associadas à doença.

Os doentes com DRCT em diálise, independentemente da idade, apresentam alterações físicas, psicológicas e do estado nutricional (Kallenberg et al., 2016; McAdams-DeMarco et al., 2013). Estas alterações estão associadas a um processo de envelhecimento precoce, originado pelas complicações da DRCT, tais como inflamação crónica, stresse oxidativo, lesões microvasculares e complicações CV (van Loon et al., 2016). A acumulação destas alterações está na base das síndromes geriátricas nos doentes com DRCT, entre as quais, fragilidade, depressão, declínio cognitivo, malnutrição (Chao, Huang, & group, 2016) que, mediante mecanismos de *feedback*, podem originar novos fatores de risco e, conseqüentemente, novas síndromes geriátricas (Inouye et al., 2007). A estas acrescem problemas como a polimedicação e a não adesão aos planos terapêuticos, que têm como resultado a diminuição da qualidade de vida, complicações da DRCT e aumento do risco de hospitalização e morte.

A mortalidade nos doentes com DRCT é alta, comparada com a população em geral, e está associada às alterações produzidas pelo processo de envelhecimento precoce nestes doentes. Neste sentido, um estudo do nosso grupo avaliou os fatores associados à mortalidade durante 3 anos em 236 doentes com DRCT, dos quais 54 (22,88%) doentes faleceram e 40 (16,95%) receberam um TR. No estudo, observamos que os valores da concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC), da transferrina e da albumina estavam associados a todas as causas de mortalidade, além dos valores da PCR (Sousa-Martins et al., 2016). A diminuição da concentração de albumina sérica é um importante preditor de mortalidade nos doentes em diálise. Embora seja utilizado como marcador de malnutrição, também está implicado na síndrome de malnutrição-inflamação produzida pelo estado catabólico associado à

diálise. Os marcadores inflamatórios, como a PCR, também podem ser utilizados como preditores de mortalidade (Sousa-Martins et al., 2016). A inflamação está, além disso, relacionada com as alterações no metabolismo do ferro (intermediado pela hepcidina) e a resistência à terapia com EPO. Estas alterações acontecem de forma consecutiva e cíclica e estão na base da espiral ferro-hepcidina-inflamação, contribuindo para o aparecimento de anemia nos doentes com DRCT (Panwar & Gutierrez, 2016), um fator de risco comum em algumas das problemáticas do doente em diálise.

Para uma melhor compreensão do nosso trabalho, apresentamos uma ilustração com os fatores associados à depressão, fragilidade e não adesão ao plano terapêutico dos doentes com DRCT (Figura 12).

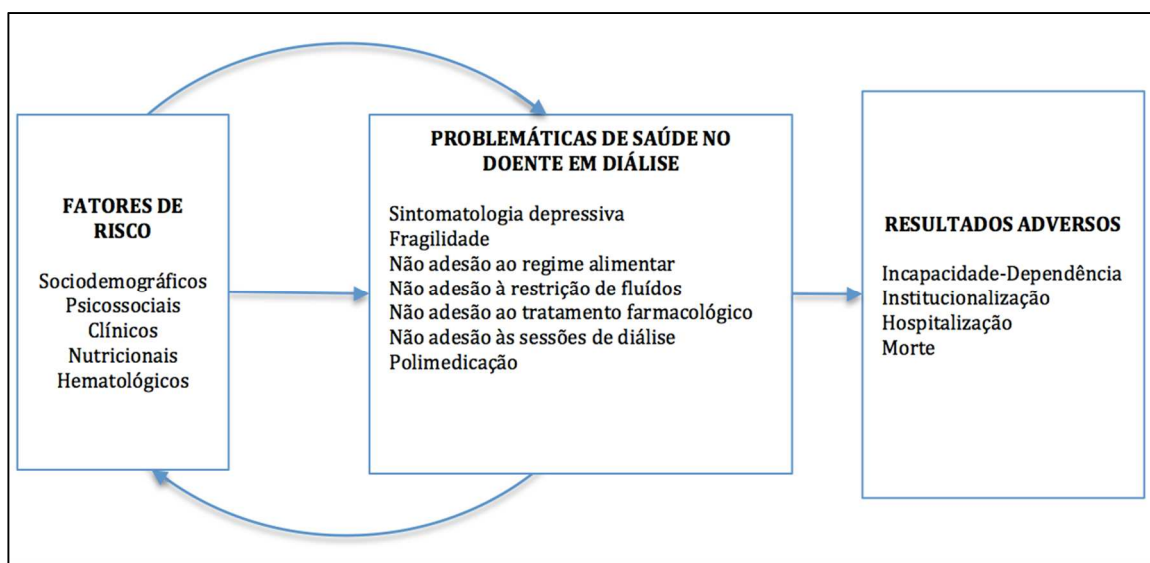


Figura 12. Esquema representativo dos fatores associados às problemáticas de saúde no doente em diálise

Entre as limitações que encontramos na realização deste estudo, encontram-se a amostragem com um número reduzido de doentes, o uso de um só tipo de escala para avaliar as principais problemáticas de saúde do doente com DRCT e a falta de confirmação clínica de depressão nos doentes que foram sinalizados com sintomatologia depressiva.

No entanto, para cumprir com os objetivos propostos de 1) avaliar a prevalência da depressão num grupo de doentes renais em OL-HDF com base na escala GDS, assim como as variáveis associadas; 2) avaliar a prevalência da fragilidade e a sua associação a variáveis sociodemográficas e marcadores clínicos e laboratoriais nos doentes em OL-HDF; 3) avaliar o grau de adesão aos diferentes aspetos do plano terapêutico; 4) adaptar culturalmente e validar o questionário ESRD-AQ; e 5) identificar marcadores biológicos e bioquímicos associados à não adesão aos diferentes aspetos do plano terapêutico, ao longo desta tese fizemos uma abordagem compreensiva biopsicossocial das problemáticas comuns da população geriátrica e dos doentes com DRCT, optamos por estudar os problemas psicológicos e a fragilidade (depressão e declínio cognitivo), os problemas nutricionais associados quer à depressão quer à fragilidade, as questões gerais de fragilidade, nomeadamente a anemia e os benefícios do exercício físico nos doentes, que nos remetem também para questões da importância da adesão terapêutica como garantia de um tratamento adequado e uma melhor qualidade de vida destes doentes.

Assim sendo, no nosso trabalho sobre a fragilidade nos doentes com DRCT encontramos 28,9% de doentes frágeis e 54,2% pré-frágeis, bem como uma relação entre a severidade da fragilidade e o declínio cognitivo e a sintomatologia depressiva. É importante, desde logo, comparar as prevalências encontradas noutros estudos dos últimos anos, os quais identificaram entre 20 – 78% de fragilidade (Tabela 5).

Nas pessoas idosas, a associação entre os problemas psicológicos (depressão ou declínio cognitivo) e os problemas físicos (fragilidade física) é frequente. Embora o declínio cognitivo seja definido como alterações cognitivas ou défice de um ou de alguns dos domínios da cognição, com a preservação das capacidades funcionais e a independência do indivíduo (APA, 2013), existem evidências que demonstram que o declínio cognitivo está frequentemente associado a outros problemas como a malnutrição, fragilidade e diminuição da adesão terapêutica nas pessoas idosas (Buchman & Bennett, 2013; Jamerson, Fillenbaum, Sloane, & Morey, 2016; Pfister, Jonsson, & Gustafsson, 2017). Numa revisão de 14 estudos com pessoas idosas, registaram-se entre 20,7% - 53,8% casos de depressão nos doentes frágeis. Além disso, foram evidenciados maiores casos de fragilidade nos doentes com depressão e outras comorbilidades associadas (Vaughan, Corbin, & Goveas, 2015). Por outro lado, as doenças crónicas (principalmente a diabetes e a HTA) são comuns na população envelhecida e estão associadas a complicações como doenças vasculares, demência e declínio da função cognitiva.

Nos doentes com DRCT, os casos de declínio cognitivo associados à fragilidade são altos, com uma coexistência frequente destas duas condições. Uma meta-análise com 30 artigos sobre a DRCT observou a coexistência de fragilidade, declínio cognitivo e declínio funcional, entre os doentes com DRCT, associada a resultados adversos na saúde, como DCV, independentemente da idade dos doentes (Kallenberg et al., 2016). Num outro estudo, observou-se o dobro dos casos de declínio cognitivo entre os doentes com DRCT frágeis em comparação com os não frágeis (McAdams-DeMarco et al., 2013). Numa revisão sobre as alterações cognitivas nos doentes com DRCT, considera-se que a alta prevalência de défice cognitivo e demência está relacionada com as lesões neuronais causadas pelas toxinas urémicas e a calcificação vascular acelerada (consequência da alteração do metabolismo mineral-ósseo), a qual aumenta o risco de enfartes cerebrais subclínicos, lesões da substância branca e micro-hemorragias que têm vindo a ser evidenciadas através de métodos de diagnóstico por imagem (Bugnicourt, Godefroy, Chillon, Choukroun, & Massy, 2013). Um outro estudo com 825 DRC conclui que a função cognitiva diminuía consoante a diminuição da TFG, tendo-se verificado que os DRC com TFG >60 ml/min/1,73 m² tinham um melhor desempenho nos testes de cognição quando comparados com DRC com TFG <30 ml/min/1,73 m² (Yaffe et al., 2010).

Por outro lado, apesar de a depressão ser uma patologia com prevalência de 10-15% na população em geral, nas pessoas com DNT a prevalência é ainda maior. A presença de sintomatologia depressiva nas pessoas com DNT está associada ao aumento de comportamentos de risco, como a não adesão a estilos de vida saudáveis ou aos planos terapêuticos, o que contribui para o desenvolvimento de complicações e resultados adversos para a saúde (Moussavi et al., 2007; Read, Sharpe, Modini, & Dear, 2017).

Nos doentes com DRCT, a depressão e a sintomatologia depressiva são componentes psicológicas fundamentais relacionadas com a capacidade de aceitação de alguns aspetos da doença, desde o momento do diagnóstico (a preparação para a TSR com intervenções cirúrgicas para formação da fístula arteriovenosa ou colocação do cateter venoso central) até ao início das sessões de diálise, o que provoca um sentimento de perda de independência. A isto ainda acresce a sobrecarga do plano terapêutico que os doentes devem seguir por um período indefinido (Guenzani et al., 2018).

No nosso trabalho sobre depressão nos doentes com DRCT, encontramos 28,9% de doentes com sintomatologia depressiva. Estes valores são comparáveis

com outros estudos (apresentados na Tabela 4) que identificaram sintomatologia depressiva entre 22-72% dos doentes com DRCT. Numa meta-análise que incluía 249 estudos, a prevalência da depressão foi de 34,0%, variando entre 1,4% e 94,9% dependendo do estágio da DRC e do método de avaliação utilizado. Quando os doentes foram avaliados mediante entrevista clínica, a prevalência da depressão foi mais baixa 22,8%, em comparação com o rastreio da sintomatologia depressiva realizado mediante escalas. No entanto, independentemente do método de avaliação utilizado, nos doentes em diálise a prevalência foi de 39,3% (36,8-42,0) de um total de 198 estudos com 46.505 doentes com DRCT (Palmer et al., 2013).

Outro aspeto verificado no nosso estudo foi uma maior sintomatologia depressiva nos mais idosos e uma correlação negativa entre o suporte social e a sintomatologia depressiva. É conhecido o facto de que os doentes com DRCT devem adaptar-se às alterações na sua vida social e familiar. Por tal razão, o suporte que recebem da família, amigos e pessoal de saúde é muito importante e tem vindo a ser associado a melhor adesão às sessões de diálise, terapêutica farmacológica, restrições de líquidos, alimentação saudável e à diminuição da sintomatologia depressiva. Num estudo que avaliou a associação entre suporte social e os resultados da TSR, verificou-se que os doentes sentiam-se um fardo para a família e que a sua vida social estava afetada pela DR. Para além disso, demonstrou um baixo suporte social associado à não adesão aos planos terapêuticos (sessões de diálise e restrições de líquidos), com um ganho excessivo de peso interdialítico, hipercalémia, níveis baixos de albumina, diminuição da qualidade de vida e aumento da mortalidade (principalmente por caquexia, causas CV e infeções) (Untas et al., 2011).

Por outro lado, num outro estudo sobre DRCT no fim da vida, verificou-se que o melhor suporte social diminuía a depressão. Neste trabalho foi ainda evidenciado que o modelo de cuidado/atenção centrado no doente abrangendo vários aspetos (explicação do prognóstico da DR, suporte psicológico, espiritual, social e familiar e apresentação de opções de tratamento renal conservador adaptadas ao estilo de vida do doente) permitia manter ainda uma melhor qualidade de vida no fim da vida dos doentes com DRCT (Davison & Jassal, 2016).

Face ao exposto, as alterações dos marcadores nutricionais nas pessoas com DNT estão relacionadas com maior gasto de energia proteica e com o processo inflamatório crónico. Estas alterações são frequentemente associadas à depressão, fragilidade e alta mortalidade.

A albumina sérica é considerada um marcador nutricional, embora a sua diminuição esteja associada a outros fatores, nomeadamente: 1) o processo inflamatório que aumenta a permeabilidade capilar e permite a mobilização da albumina para o espaço intersticial. Este processo é promovido por marcadores de inflamação como a PCR, interleucina 6 e óxido nítrico; e 2) a vida média curta e as perdas de albumina em algumas doenças como a HTA, acromegalia, síndrome nefrótica e enteropatias (no caso da síndrome nefrótica, perde-se albumina sérica através da urina). Existe uma associação entre hipoalbuminemia e a diminuição da massa muscular, da função cognitiva, da imunidade e da esperança de vida (Soeters, Wolfe, & Shenkin, 2019).

Num estudo que avaliou 732 doentes, dos quais 299 eram doentes com DRCT, observaram-se valores diminuídos de albumina nos doentes com maior gasto de energia proteica (os mais idosos, mulheres, com mais comorbilidades e DRCT em diálise). Neste último grupo, verificou-se ainda a diminuição do índice de massa gorda (FTI) (Dai et al., 2017). No estudo DOPPS, realizado em 12 países com 40.950 doentes em diálise, foi evidenciado que os marcadores nutricionais, como a creatinina, albumina e índice de massa corporal, são úteis para detetar problemas nutricionais e, quando alterados, estão relacionados com uma maior mortalidade, o que os torna ainda mais úteis na predição do risco de morte quando avaliados de forma combinada (Lopes et al., 2010).

No nosso estudo de depressão, entre as alterações dos biomarcadores nutricionais obtidos por bioimpedância elétrica e análises de laboratório, os doentes com sintomatologia depressiva apresentavam valores de creatinina, índice de tecido magro (LTI) e massa de tecido magro diminuídos, em contraste com os valores da gordura relativa e FTI, que estavam elevados.

A concentração sérica de creatinina não é usada apenas como um marcador urémico, mas também como um preditor do estado nutricional, da massa muscular e da sobrevivência (Vodicar, Pajek, Hadzic, & Bucar Pajek, 2018). Na população em geral, o aumento da creatinina sérica representa um fator de risco de DCV. No entanto, nos doentes com DRCT, valores baixos de creatinina estão associados a um maior risco de morte (Moreau-Gaudry et al., 2011). Num estudo com 151 doentes com DRCT em HD, verificou-se a relação de valores baixos de albumina e creatinina com a depressão, para além de uma relação da sintomatologia depressiva com um maior risco de morte após 3 anos (Cheng et al., 2018). Neste sentido, há um estudo com 119.099 doentes com DRCT em HD que relacionou o índice de massa corporal com a

creatinina sérica, evidenciando que os doentes obesos com creatinina sérica baixa tinham maior risco de sofrer enfarte cerebral e de morte por DCV. Em contraste, o risco de eventos CV, da fratura da anca, mortalidade por DCV, doença cerebrovascular ou infecção era menor em doentes não obesos com níveis altos de creatinina sérica (Sakao et al., 2016).

A bioimpedância é usada principalmente para avaliar o estado de hidratação, mas também permite a avaliação da composição corporal, inclusive a predição de LBM, o que a torna uma prática de rotina nos doentes com DRCT em HD (Vodigar et al., 2018). Em relação aos marcadores nutricionais obtidos por bioimpedância, um estudo realizado em 37.345 doentes com DRCT demonstrou que a LTM tem um papel protetor face à mortalidade e níveis baixos de LTI e FTI estão associados a maior risco de morte, embora os valores intermédios de LTI (15-20 kg/m²) e FTI (4-15 kg/m²) estejam associados a uma maior sobrevivência (Marcelli et al., 2015).

No nosso estudo, também se encontrou uma associação entre o volume de líquido de substituição e a classificação da GDS, sugerindo que a depressão está associada a uma diminuição na adequação da diálise. Assim sendo, a adequação da diálise pode ser afetada pelo consumo de proteína e a composição corporal que, no caso dos doentes com sintomatologia depressiva, estão alterados, como foi determinado através de biomarcadores nutricionais.

De igual modo, no nosso estudo sobre fragilidade foi evidenciada a diminuição dos biomarcadores nutricionais, albumina e GPI, nos doentes frágeis. No entanto, o GPI estava aumentado nos doentes não aderentes às restrições de fluidos, o que coincide com o resultado da não adesão às restrições de fluídos no nosso estudo de adesão.

A diminuição da albumina sérica e GPI nos doentes frágeis vem de encontro a outros estudos com doentes com DRCT. Num deles, realizado com 762 doentes com DRCT, a condição de fragilidade estava relacionada com a diminuição da albumina sérica e com valores altos de IL-6 (Johansen et al., 2017). Noutro estudo com 390 doentes com DRCT, a fragilidade foi associada a valores baixos de albumina sérica e mortalidade, sendo superior nos doentes com idade avançada e com CCI alto (Alfaadhel et al., 2015). Um estudo realizado com 46 doentes com DRCT de zonas rurais também encontrou uma associação entre fragilidade e albumina sérica baixa (Chao et al., 2015). No nosso estudo prévio sobre mortalidade em doentes com DRCT, observamos que a diminuição dos valores da albumina sérica estava

associada a todas as causas de mortalidade (Sousa-Martins et al., 2016). Perante isto, a albumina poderá ser considerada um biomarcador laboratorial de fragilidade.

Em relação à diminuição do GPI nos doentes frágeis, há um estudo sobre a composição corporal que verificou que o líquido extracelular alto está associado à fragilidade nas mulheres, sendo produzido por: 1) controlo inadequado do peso seco, 2) hidratação excessiva, 3) complicações CV ou 4) complicações neuroendócrinas que dificultam a remoção de fluidos durante a diálise nos doentes com DRCT (Johansen et al., 2014). A relação entre o aumento do GPI e a não adesão às restrições de líquidos já tem sido descrita na literatura (Flythe, Assimon, & Overman, 2017). Neste sentido, o aumento excessivo do GPI reflete a sobrecarga de fluidos e pode aumentar o risco de complicações da DRCT como foi demonstrado num estudo com 21.919 doentes com DRCT em HD. Este estudo avaliou a evolução dos valores de GPI recomendados como alvo da TSR ao longo do tempo e a influência da concentração de Na dialisado sobre o GPI. Evidenciou-se uma associação entre o GPI $\geq 4\%$ com risco elevado de hospitalizações por sobrecarga de fluidos e com risco elevado de morte quando correspondente a $\geq 5,7\%$ (Wong et al., 2017). Por outro lado, também a diminuição excessiva do GPI pode associar-se a malnutrição e maior risco de mortalidade, conforme demonstrou um estudo recente realizado com 38.614 doentes no início da TSR com HD (Hecking et al., 2018).

Para além da associação de problemas psicológicos e nutricionais à fragilidade, no nosso estudo também evidenciamos a associação à fragilidade entre o género feminino, a idade avançada, a HTA associada e os níveis de ferro baixo.

O género feminino, a idade avançada e as comorbilidades são fatores associados à fragilidade na população em geral e esta tendência parece manter-se nos doentes com DRCT. Assim sendo, um estudo com 390 doentes com DRCT também encontrou maior prevalência da fragilidade entre os mais idosos e as mulheres, além de uma associação de fragilidade com níveis baixos de albumina (Alfaadhel et al., 2015). Num outro estudo que avaliou a fragilidade em 762 doentes com DRCT com duas escalas, o *Fried Frailty Index* e a escala autorrelatada "*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form*", foram identificados 204 doentes com DRCT frágeis, sendo sobretudo mais velhos, mulheres, com níveis baixos de albumina e altos de PCR, para além de uma associação da diabetes, doença arterial periférica e antecedentes de ataque isquémico transitório à fragilidade (Johansen et al., 2016). Outro estudo com 144 doentes com DRCT identificou 36,8% de fragilidade, associada

ao género feminino e ao CCI ≥ 5 , independentemente da idade dos doentes (Drost et al., 2016).

Dentro dos marcadores hematológicos, a hemoglobina, o ferro e a transferrina eram baixos e a ferritina alta nos doentes identificados como frágeis. Sendo que a anemia é uma condição frequente na população idosa, a qual tem como sintomatologia a diminuição da energia para realizar atividades que implicam esforço físico, dificuldade em realizar algumas ABVD, ela contribui para o aparecimento da fragilidade física (M. McAdams-DeMarco et al., 2016). Nos doentes com DRCT, existem fatores adicionais, como a diminuição da produção endógena de eritropoietina, a redução da semivida dos eritrócitos (causadas pela acumulação de toxinas urémicas no organismo, pelo aumento do stresse oxidativo e inflamatório e os défices de ferro, vitamina B12 e ácido fólico) e fatores associados à técnica de diálise (flebotomias frequentes e hemólise) que aumentam a prevalência da anemia. Para além da fragilidade física associada à anemia, existe também um aumento do número de hospitalizações, DCV e declínio físico e cognitivo (Babitt & Lin, 2012; Kaysen, 2009; Lankhorst & Wish, 2010; Mikhail et al., 2017).

Nos nossos estudos sobre depressão e fragilidade, apresentamos os fatores de risco sociodemográficos, nutricionais e hematológicos associados a estas condições. Quando analisamos outros estudos com doentes com DRCT, verificamos que estes fatores de risco estão também relacionados com o aumento dos resultados adversos para a saúde e morte. Há, contudo, fatores de risco modificáveis, como, por exemplo, a inatividade física.

Um estudo prévio do nosso grupo identificou que 12,5% da população idosa de 16 países europeus não praticavam exercício físico de forma regular devido a problemas de memória, depressão, limitações físicas e falta de suporte social (Gomes et al., 2016), sabendo-se que a falta de adesão à prática de exercício físico favorece o aparecimento da síndrome da fragilidade e a incapacidade física na população idosa.

Há estudos que demostram que os doentes com DRCT que praticam exercício físico por rotina mantêm um bom nível de LBM (Roshanravan et al., 2013), sendo o risco de fragilidade e mortalidade reduzido, ao contrário do que acontece com os doentes com DRCT frágeis, com maior risco de incapacidade e de morte, independentemente da idade, género ou comorbilidades (McAdams-DeMarco et al., 2013). Por conseguinte, as intervenções que aumentam a atividade física podem diminuir a fragilidade, mas são precisas estratégias como: 1) a avaliação prévia do estado funcional do doente com DRCT, para considerar as limitações funcionais e

prescrever exercícios seguros e individualizados, 2) incentivar a adesão ao exercício físico, considerando que os doentes não aderentes ao plano terapêutico são também não aderentes às recomendações de exercício físico.

Atualmente, existem programas de exercício intradialítico que estão a ser implementados em clínicas de diálise com o objetivo de melhorar a estabilidade hemodinâmica, a capacidade funcional e a qualidade de vida, assim como diminuir a inflamação e a sintomatologia depressiva. Num artigo de revisão com doentes com DRCT, considera-se que o exercício físico moderado melhora a estabilidade hemodinâmica durante as sessões de diálise através do incremento da perfusão coronária do miocárdio, do aumento do fluxo sanguíneo muscular e da dilatação do tecido capilar, o que produz uma melhor remoção dos solutos e a maior eficácia da diálise (McGuire et al., 2018). Um estudo realizado com 22 doentes com DRCT idosos, dos quais 11 foram incluídos num programa de 12 semanas de exercício físico de baixa intensidade, verificou-se, por um lado, a melhoria da força muscular, da capacidade funcional e da qualidade de vida e, por outro, a diminuição da sintomatologia depressiva, sem efeitos adversos para a saúde dos doentes (Esteve Simo et al., 2015). Outro estudo demonstrou melhorias significativas da capacidade funcional e redução da depressão com um programa de exercício físico realizado durante 12 meses. No entanto, a adesão ao programa diminuiu de 95 doentes no início para 41 (48%) no fim do programa (Young et al., 2018).

Embora seja conhecido o facto de que as pessoas idosas são mais aderentes à medicação do que as mais novas, as problemáticas previamente mencionadas (declínio cognitivo, sintomatologia depressiva, declínio físico, fragilidade e polimedicação) têm impacto na qualidade de vida e no estado de saúde geral, diminuindo a adesão e aumentando a mortalidade. Neste sentido, um estudo realizado pelo nosso grupo baseado no SHARE demonstrou uma maior dificuldade na toma de medicação em pessoas com idade mais avançada, que não realizavam atividade física, com limitações físicas tanto na mobilidade como nos braços e motricidade fina, e nos doentes com um sentimento pobre do significado da vida, dificuldades de memória ou de concentração (Figueiredo et al., 2016), o que evidencia a influência de fatores físicos e/ou psicológicos na diminuição da adesão à medicação na população idosa.

No caso dos doentes com DRCT, a diminuição da adesão e da persistência aos planos terapêuticos estão relacionadas com os fatores que dificultam a toma da medicação na população idosa em geral, aos quais se devem adicionar outros fatores

próprios como: 1) as dificuldades em cumprir um plano terapêutico complexo, recomendações dietéticas e de restrição de líquidos, 2) a sintomatologia pós-diálise e 3) as sequelas neuropsiquiátricas da DRCT (Miranda, Poveda, & Costa, 2017).

Adicionalmente, nos doentes com DRCT é comum a polimedicação (elevado consumo de medicamentos) de tipo antiglicemiantes e/ou anti-hipertensivos e/ou quelantes orais de fósforo. Assim sendo, para o controlo dos valores da glicemia e das complicações associadas à diabetes, é utilizada uma combinação de fármacos antiglicemiantes (Lipska, Krumholz, Soones, & Lee, 2016) para o controlo da HTA, assim como, para manter bons resultados a longo prazo, é necessário aumentar progressivamente as doses de antihipertensivos ou adicionar novos fármacos, particularmente nos doentes idosos (Egan, Li, Shatat, Fuller, & Sinopoli, 2014). Por fim, para manter o nível de fosfato sérico dentro dos valores normais e evitar o hiperparatiroidismo secundário e as alterações do metabolismo mineral-ósseo, são necessárias doses elevadas de quelantes orais de fósforo (KDIGO, 2017).

A polimedicação aumenta o risco de interações medicamentosas e de efeitos adversos por interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas, as quais podem ser interpretadas como novas condições médicas e originar grandes quantidades de prescrição (Peron, Ogbonna, & Donohoe, 2015; Ponticelli, Sala, & Glassock, 2015), aumentando igualmente o risco de não adesão.

Com vista à resolução do problema da não adesão aos distintos aspetos do plano terapêutico dos doentes com DRCT e a falta de instrumentos disponíveis para avaliar esta condição nestes doentes, no nosso último trabalho fizemos a adaptação cultural do instrumento ESRD-AQ para Portugal, do qual resultou o PESRD-AQ. Este instrumento permitiu evidenciar 72,4% de não adesão a pelo menos um aspeto da estratégia terapêutica nos doentes com DRCT do nosso estudo. A não adesão às sessões de diálise foi de 6,5%, a não adesão à medicação de 15,7%, aos fluidos de 50,3% e às restrições alimentares de 56,2%, verificando-se que as duas últimas foram as mais difíceis de cumprir.

O problema da não adesão aos medicamentos nos doentes com DRCT foi estudado anteriormente pelo nosso grupo, tendo sido encontrada 10,7% de não adesão à medicação com a escala MMAS. Neste estudo, foi ainda evidenciada uma associação negativa entre a classificação da MMAS e a pressão arterial e os níveis de triglicéridos (Amado et al., 2015). A diferença dos resultados de não adesão nos dois estudos pode ser explicada pelo facto de que o PESRD-AQ avalia todos os aspetos da adesão ao plano terapêutico e o MMAS avalia exclusivamente a adesão à medicação.

No entanto, quando consideramos só a sessão de não adesão à medicação do PESRD-AQ com 15,7% de não adesão, os resultados são semelhantes aos 10,7% obtidos no MMAS.

Noutros estudos sobre adesão nos doentes com DRCT, os casos de não adesão variam entre 0-77%; isto deve-se ao uso de distintas escalas ou marcadores utilizados nos doentes com DRCT que avaliam um só aspeto da adesão ao plano terapêutico, por oposição a metodologias muito complexas, que combinam escalas e marcadores de não adesão (Aspden et al., 2015; Lai et al., 2017; Tamaura et al., 2019) na tentativa de incluir um ou todos os aspetos do plano terapêutico (Tabela 6).

Sendo um dos objetivos do nosso estudo identificar marcadores de não adesão, é importante mencionar que dentro dos marcadores nutricionais alterados estavam o GPI e Kt/V elevados nos doentes não aderentes às restrições de fluidos. Consideramos que o Kt/V elevado está relacionado com o aumento da *clearance* da ureia, cuja recomendação é que seja $\geq 1,2$, e que nos doentes com maior GPI é recomendável aumentar a *clearance* da ureia para compensar a sobrecarga de líquidos e assegurar a efetiva eliminação da ureia (Davenport, 2017). Além disso, observou-se a alteração dos marcadores hematológicos, nomeadamente a diminuição dos níveis de hemoglobina e o aumento de ferritina nos doentes com DRCT não aderentes às recomendações dietéticas. A diminuição da hemoglobina no nosso estudo sobre adesão terapêutica reflete a anemia relacionada com a não adesão às recomendações dietéticas, tendo considerado que o aumento da ferritina estava associado ao processo inflamatório exacerbado nos doentes com DRCT (Gaweda, 2017).

A preocupação pela baixa adesão aos planos terapêuticos tem incentivado estudos que pretendem aumentar a adesão com diferentes abordagens (redução da polimedicação, intervenções educativas e intervenções de modificação comportamental). Assim sendo, um estudo realizado com 490 doentes com DRCT avaliou os resultados da substituição de quelantes orais de fósforo por oxihidróxido sucroférico, verificando que são precisos menos comprimidos para manter os níveis de fosfato sérico controlados (Gray, Ficociello, Hunt, Mullon, & Brunelli, 2019). Um outro estudo implementou intervenções educativas que, por um lado, aumentam o conhecimento sobre a DR e evidenciam uma correlação positiva entre a qualidade de vida e a adesão às restrições de fluidos; contudo, em geral, não modificam os resultados da adesão (Alikari et al., 2019). Noutro estudo com doentes não aderentes às restrições de fluidos, foi implementada uma intervenção de modificação

comportamental focada em diminuir o GPI excessivo; no entanto, os resultados foram modestos no controlo do GPI (Howren et al., 2016).

VII. CONCLUSÃO

Em suma, sendo o objetivo geral desta tese de doutoramento analisar as problemáticas de saúde no doente com DRCT em HD, podemos referir o seguinte:

Este trabalho demonstrou que a sintomatologia depressiva, fragilidade e não adesão ao plano terapêutico são problemáticas de saúde importantes nos doentes com DRCT, dada a sua frequência e o seu impacto em termos de resultados no domínio da saúde. De facto, encontramos uma prevalência elevada da sintomatologia depressiva, que foi relacionada com um suporte social reduzido, assim como a diminuição da creatinina sérica e da massa muscular. De igual modo, os nossos resultados confirmaram que a fragilidade é uma condição altamente prevalente em doentes com DRCT, principalmente do género feminino, e que também está associada à sintomatologia depressiva, declínio cognitivo, presença de HTA e alteração dos marcadores nutricionais. Por fim, os nossos resultados demonstraram que o PESRD-AQ apresentou uma confiabilidade e validade aceitáveis, sendo o nosso contributo essencial para permitir que os profissionais de saúde disponham de um instrumento válido que torne possível avaliar todos os aspetos da adesão ao plano terapêutico dos doentes com DRCT.

Em função dos nossos resultados, podemos afirmar a necessidade de fazer uma avaliação compreensiva e periódica aos doentes com DRCT, focada na sintomatologia depressiva, fragilidade e não adesão ao plano terapêutico. Desta forma, seria possível atuar precocemente, referenciar os doentes para outros profissionais da equipa de saúde ou intervir nas áreas problemáticas. Através do envolvimento da família, amigos e membros da comunidade do doente com DRCT em programas psicoeducativos, ou através da implementação de programas personalizados (médicos, psicológicos, farmacológicos, sociais, nutricionais, de treino cognitivo ou físico, ou de reabilitação) que visem reverter ou atrasar as situações adversas, poder-se-á tentar reduzir o risco de institucionalização, hospitalização e morte dos doentes com DRCT.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdelhafiz, A. H., Brown, S. H., Bello, A., & El Nahas, M. (2010). Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? *Nephron Clin Pract*, 116(1), c19-24. doi:10.1159/000314545
- Achinger, S. G., & Ayus, J. C. (2012). Inflammation from dialysis, can it be removed? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(4), 770-773.
- Al Salmi, I., Larkina, M., Wang, M., Subramanian, L., Morgenstern, H., Jacobson, S. H., . . . Pisoni, R. L. (2018). Missed Hemodialysis Treatments: International Variation, Predictors, and Outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 72(5), 634-643. doi:10.1053/j.ajkd.2018.04.019
- Alfaadhel, T. A., Soroka, S. D., Kiberd, B. A., Landry, D., Moorhouse, P., & Tennankore, K. K. (2015). Frailty and mortality in dialysis: evaluation of a clinical frailty scale. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(5), 832-840. doi:10.2215/CJN.07760814
- Alikari, V., Matziou, V., Tsironi, M., Kollia, N., Theofilou, P., Aroni, A., . . . Zyga, S. (2017). A modified version of the Greek Simplified Medication Adherence Questionnaire for hemodialysis patients. *Health psychology research*, 5(1).
- Alikari, V., Tsironi, M., Matziou, V., Tzavella, F., Stathoulis, J., Babatsikou, F., . . . Zyga, S. (2019). The impact of education on knowledge, adherence and quality of life among patients on haemodialysis. *Quality of Life Research*, 28(1), 73-83.
- Alshogran, O. Y., Khalil, A. A., Oweis, A. O., Altawalbeh, S. M., & Alqudah, M. A. (2018). Association of brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 serum levels with depressive and anxiety symptoms in hemodialysis patients. *General hospital psychiatry*, 53, 25-31.
- Alston, H., Burns, A., & Davenport, A. (2018). Loss of appendicular muscle mass in haemodialysis patients is associated with increased self-reported depression, anxiety and lower general health scores. *Nephrology*, 23(6), 546-551.
- Amado, L., Ferreira, N., Miranda, V., Meireles, P., Povera, V., Ferreira, R., . . . Costa, E. (2015). Self-Reported Medication Adherence in Patients with End-Stage Kidney Disease Undergoing Online-Haemodiafiltration. *J Ren Care*, 41(4), 231-238. doi:10.1111/jorc.12127

- Amado, L., Poveda, V., Ferreira, N., Miranda, V., & Teixeira, L. (2016). Depression in Late-Life patients with End-Stage Renal Disease under Online-Haemodiafiltration is Associated with Low Social Support, Muscular Mass and Creatinine Serum Levels. *J Clin Nephrol Ren Care*, 2(007).
- Ameh, O. I., Okpechi, I. G., Dandara, C., & Kengne, A. P. (2017). Association Between Telomere Length, Chronic Kidney Disease, and Renal Traits: A Systematic Review. *OMICS*, 21(3), 143-155. doi:10.1089/omi.2016.0180
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Apóstolo, J. L., Bobrowicz-Campos, E. M., dos Reis, I. A. C., Henriques, S. J., & Correia, C. A. V. (2018). Exploring the screening capacity of the European Portuguese version of the 15-item Geriatric Depression Scale. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 23(3).
- Apóstolo, J. L., Loureiro, L., Reis, I., Silva, I., Cardoso, D., & Sfetcu, R. (2014). Contribuição para a adaptação da Geriatric Depression Scale-15 para a língua portuguesa. *Revista de Enfermagem Referência*(3), 65-73.
- Apóstolo, J. L. A., Loureiro, L. M. d. J., Reis, I. A. C. d., Silva, I. A. L. L. d., Cardoso, D. F. B., & Sfetcu, R. (2014). Contribuição para a adaptação da Geriatric Depression Scale-15 para a língua portuguesa. *Revista de Enfermagem Referência*(3), 65-73.
- Aspden, T., Wolley, M. J., Ma, T. M., Rajah, E., Curd, S., Kumar, D., . . . Tiavale, P. (2015). Understanding barriers to optimal medication management for those requiring long-term dialysis: rationale and design for an observational study, and a quantitative description of study variables and data. *BMC nephrology*, 16(1), 102.
- Baber, U., Howard, V. J., Halperin, J. L., Soliman, E. Z., Zhang, X., McClellan, W., . . . Muntner, P. (2011). Association of Chronic Kidney Disease With Atrial Fibrillation Among Adults in the United StatesClinical Perspective: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 4(1), 26-32.
- Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2012). Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 23(10), 1631-1634. doi:10.1681/ASN.2011111078
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490-498.
- Bergman, H., Béland, F., Karunanathan, S., Hummel, S., Hogan, D., & Wolfson, C. (2004). English translation of article published in 'Gérontologie et société'.

- Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. Gérontol Société, 109, 15-29.*
- Bezerra, C. I. L., Silva, B. C., & Elias, R. M. (2018). Decision-making process in the pre-dialysis CKD patients: do anxiety, stress and depression matter? *BMC nephrology, 19*(1), 98.
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *Journal of psychosomatic research, 52*(2), 69-77.
- Bleyer, A. J. (2013). Clinical implications of the relationship between low calcium concentration dialysate and sudden death. *Clin J Am Soc Nephrol, 8*(5), 706-707. doi:10.2215/CJN.03130313
- Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013). Cognitive frailty. *J Nutr Health Aging, 17*(9), 738-739. doi:10.1007/s12603-013-0397-9
- Bugnicourt, J. M., Godefroy, O., Chillon, J. M., Choukroun, G., & Massy, Z. A. (2013). Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol, 24*(3), 353-363. doi:10.1681/ASN.2012050536
- Cabral, A. C., Moura-Ramos, M., Castel-Branco, M., Fernandez-Llimos, F., & Figueiredo, I. V. (2018). Cross-cultural adaptation and validation of a European Portuguese version of the 8-item Morisky medication adherence scale. *Rev Port Cardiol, 37*(4), 297-303. doi:10.1016/j.repc.2017.09.017
- Campbell, A. J., & Buchner, D. M. (1997). Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing, 26*(4), 315-318.
- Campos, R. C., & Gonçalves, B. (2011). The Portuguese version of the beck depression inventory-II (BDI-II). *European Journal of Psychological Assessment, 27*(4), 258-264. doi:10.1027/1015-5759/a000072
- Chao, C. T., Hsu, Y. H., Chang, P. Y., He, Y. T., Ueng, R. S., Lai, C. F., . . . Huang, S. J. (2015). Simple self-report FRAIL scale might be more closely associated with dialysis complications than other frailty screening instruments in rural chronic dialysis patients. *Nephrology (Carlton), 20*(5), 321-328. doi:10.1111/nep.12401
- Chao, C. T., Huang, J. W., & group, C. s. (2016). Geriatric syndromes are potential determinants of the medication adherence status in prevalent dialysis patients. *PeerJ, 4*, e2122. doi:10.7717/peerj.2122
- Chao, C. T., Lai, H. J., Tsai, H. B., Yang, S. Y., Huang, J. W., & group, C. O. o. G. N. i. N. s. (2017). Frail phenotype is associated with distinct quantitative electroencephalographic findings among end-stage renal disease patients: an observational study. *BMC Geriatr, 17*(1), 277. doi:10.1186/s12877-017-0673-3

- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5), 373-383.
- Chawla, L. S., Herzog, C. A., Costanzo, M. R., Tumlin, J., Kellum, J. A., McCullough, P. A., . . . Workgroup, A. X. (2014). Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: proceedings of the acute dialysis quality initiative (ADQI) XI workgroup. *J Am Coll Cardiol*, 63(13), 1246-1252. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.020
- Cheng, H.-T., Ho, M.-C., & Hung, K.-Y. (2018). Affective and cognitive rather than somatic symptoms of depression predict 3-year mortality in patients on chronic hemodialysis. *Scientific reports*, 8(1), 5868.
- Chilcot, J., Almond, M. K., Guirguis, A., Friedli, K., Day, C., Davenport, A., . . . Farrington, K. (2018). Self-reported depression symptoms in haemodialysis patients: Bi-factor structures of two common measures and their association with clinical factors. *General hospital psychiatry*, 54, 31-36.
- Chiu, Y. W., Teitelbaum, I., Misra, M., de Leon, E. M., Adzize, T., & Mehrotra, R. (2009). Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4(6), 1089-1096. doi:10.2215/CJN.00290109
- Chowdhury, R., Peel, N. M., Krosch, M., & Hubbard, R. E. (2017). Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*, 68, 135-142. doi:10.1016/j.archger.2016.10.007
- Chudiak, A., Jankowska-Polańska, B., & Uchmanowicz, I. (2017). Effect of frailty syndrome on treatment compliance in older hypertensive patients. *Clinical interventions in aging*, 12, 805.
- Clark, D. A., Khan, U., Kiberd, B. A., Turner, C. C., Dixon, A., Landry, D., . . . Tennankore, K. K. (2017). Frailty in end-stage renal disease: comparing patient, caregiver, and clinician perspectives. *BMC Nephrol*, 18(1), 148. doi:10.1186/s12882-017-0558-x
- Coelho, T., Santos, R., Paúl, C., Gobbens, R. J., & Fernandes, L. (2015). Portuguese version of the Tilburg Frailty Indicator: Transcultural adaptation and psychometric validation. *Geriatr Gerontol Int*, 15(8), 951-960. doi:10.1111/ggi.12373
- Cohen, E., Nardi, Y., Krause, I., Goldberg, E., Milo, G., Garty, M., & Krause, I. (2014). A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol*, 27(6), 635-641. doi:10.1007/s40620-014-0077-9

- Collister, D., Rodrigues, J. C., Mazzetti, A., Salisbury, K., Morosin, L., Rabbat, C., . . . Walsh, M. (2019). Single Questions for the Screening of Anxiety and Depression in Hemodialysis. *Can J Kidney Health Dis*, 6, 2054358118825441. doi:10.1177/2054358118825441
- Costa, E., Giardini A., Monaco A. (Ed.) (2017). *Adherence to Medical Plans for Active and Healthy Ageing*: Nova Science Publishers.
- Coulliette, A. D., & Arduino, M. J. (2013). Hemodialysis and water quality. *Semin Dial*, 26(4), 427-438. doi:10.1111/sdi.12113
- Dai, L., Mukai, H., Lindholm, B., Heimbürger, O., Barany, P., Stenvinkel, P., & Qureshi, A. R. (2017). Clinical global assessment of nutritional status as predictor of mortality in chronic kidney disease patients. *PLoS One*, 12(12), e0186659. doi:10.1371/journal.pone.0186659
- Davenport, A. (2017). Is Hemodialysis Patient Survival Dependent upon Small Solute Clearance (Kt/V)? If So How Can Kt/V be Adjusted to Prevent Under Dialysis in Vulnerable Groups? *Semin Dial*, 30(2), 86-92. doi:10.1111/sdi.12566
- Davenport, A., Guirguis, A., Almond, M., Day, C., Chilcot, J., Da Silva Gane, M., . . . Wellsted, D. (2018). Postdialysis recovery time is extended in patients with greater self-reported depression screening questionnaire scores. *Hemodialysis International*, 22(3), 369-376.
- Davison, S. N., & Jassal, S. V. (2016). Supportive Care: Integration of Patient-Centered Kidney Care to Manage Symptoms and Geriatric Syndromes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11(10), 1882-1891. doi:10.2215/CJN.01050116
- Debnath, S., O'Connor, J., Hura, C., Kasinath, B., & Lorenzo, C. (2018). Quality of Life and Depression Among Mexican Americans on Hemodialysis: A Preliminary Report. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 22(2), 166-170.
- Delgado, A. B., & Lima, M. L. (2001). Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicologia, saúde & doenças*, 2(2), 81-100.
- den Hoedt, C. H., Bots, M. L., Grooteman, M. P., van der Weerd, N. C., Mazairac, A. H., Penne, E. L., . . . Investigators, C. (2014). Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int*, 86(2), 423-432. doi:10.1038/ki.2014.9
- Departament of Economic and Social Affairs. (2017). *World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables*. (Working Paper No. ESA/P/WP/248.). Retrieved from New York: https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf

- Drost, D., Kalf, A., Vogtlander, N., & van Munster, B. C. (2016). High prevalence of frailty in end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol*, 48(8), 1357-1362. doi:10.1007/s11255-016-1306-z
- Dungey, M., Hull, K. L., Smith, A. C., Burton, J. O., & Bishop, N. C. (2013). Inflammatory factors and exercise in chronic kidney disease. *Int J Endocrinol*, 2013, 569831. doi:10.1155/2013/569831
- Dunstan, D. A., Scott, N., & Todd, A. K. (2017). Screening for anxiety and depression: reassessing the utility of the Zung scales. *BMC Psychiatry*, 17(1), 329. doi:10.1186/s12888-017-1489-6
- Egan, B. M., Li, J., Shatat, I. F., Fuller, J. M., & Sinopoli, A. (2014). Closing the gap in hypertension control between younger and older adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988 to 2010. *Circulation*, 129(20), 2052-2061. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007699
- El-Majzoub, S., Mucsi, I., Li, M., Moussaoui, G., Lipman, M. L., Looper, K. J., . . . Rej, S. (2018). Psychosocial Distress and Health Service Utilization in Patients Undergoing Hemodialysis: A Prospective Study. *Psychosomatics*. doi:10.1016/j.psych.2018.10.001
- Esteve Simo, V., Junque Jimenez, A., Moreno Guzman, F., Carneiro Oliveira, J., Fulquet Nicolas, M., Pou Potau, M., . . . Ramirez de Arellano, M. (2015). Benefits of a low intensity exercise programme during haemodialysis sessions in elderly patients. *Nefrologia*, 35(4), 385-394. doi:10.1016/j.nefro.2015.03.006
- Ferreira, P. L., & Anes, E. J. (2010). Medição da qualidade de vida de insuficientes renais crónicos: criação da versão portuguesa do KDQOL-SF. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 28(1), 31-39.
- Ferreira, T., Sousa, M., Meira, L., Cunha, C., Santos, A., Silva, S., . . . Salgado, J. (2018). Brief assessment of depression: Psychometric properties of the Portuguese version of the Patient Health Questionnaire. *The Psychologist: Practice & Research Journal*, 1(2). doi:10.33525/pprj.v1i2.36
- Figueiredo, D., Teixeira, L., Poveda, V., Paúl, C., Santos-Silva, A., & Costa, E. (2016). Predictors of Difficulty in Medication Intake in Europe: a Cross-country Analysis Based on SHARE. *Aging Dis*, 7(3), 246-253. doi:10.14336/AD.2015.0925
- Fissell, R. B., Karaboyas, A., Bieber, B. A., Sen, A., Li, Y., Lopes, A. A., . . . Tentori, F. (2016). Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: Findings from the DOPPS. *Hemodial Int*, 20(1), 38-49. doi:10.1111/hdi.12315
- Fleming, G. M. (2011). Renal replacement therapy review: past, present and future. *Organogenesis*, 7(1), 2-12.

- Flythe, J. E., Assimon, M. M., & Overman, R. A. (2017). Target weight achievement and ultrafiltration rate thresholds: potential patient implications. *BMC Nephrol*, 18(1), 185. doi:10.1186/s12882-017-0595-5
- Flythe, J. E., Kimmel, S. E., & Brunelli, S. M. (2011). Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney international*, 79(2), 250-257.
- Flythe, J. E., Kshirsagar, A. V., Falk, R. J., & Brunelli, S. M. (2015). Associations of Posthemodialysis Weights above and below Target Weight with All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(5), 808-816. doi:10.2215/CJN.10201014
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Freire de Medeiros, C. M., Arantes, E. P., Tajra, R. D., Santiago, H. R., Carvalho, A. F., & Liborio, A. B. (2017). Resilience, religiosity and treatment adherence in hemodialysis patients: a prospective study. *Psychol Health Med*, 22(5), 570-577. doi:10.1080/13548506.2016.1191658
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., . . . Cardiovascular Health Study Collaborative Research, G. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(3), M146-156.
- Gaweda, A. E. (2017). Markers of iron status in chronic kidney disease. *Hemodial Int*, 21 Suppl 1, S21-S27. doi:10.1111/hdi.12556
- George, J., Phun, Y. T., Bailey, M. J., Kong, D. C., & Stewart, K. (2004). Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*, 38(9), 1369-1376. doi:10.1345/aph.1D479
- Gnjidic, D., Hilmer, S. N., Blyth, F. M., Naganathan, V., Waite, L., Seibel, M. J., . . . Le Couteur, D. G. (2012). Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*, 65(9), 989-995. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.02.018
- Gobbens, R. J., Luijkx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., & Schols, J. M. (2010a). In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts. *J Am Med Dir Assoc*, 11(5), 338-343. doi:10.1016/j.jamda.2009.09.015
- Gobbens, R. J., Luijkx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., & Schols, J. M. (2010b). Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging*, 14(3), 175-181.

- Gobbens, R. J., van Assen, M. A., Luijkx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., & Schols, J. M. (2010). The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc*, 11(5), 344-355. doi:10.1016/j.jamda.2009.11.003
- Gomes, M., Figueiredo, D., Teixeira, L., Poveda, V., Paúl, C., Santos-Silva, A., & Costa, E. (2016). Physical inactivity among older adults across Europe based on the SHARE database. *Age and ageing*, 46(1), 71-77.
- González-Parra, E., Gracia-Iguacel, C., Egido, J., & Ortiz, A. (2012). Phosphorus and nutrition in chronic kidney disease. *International journal of nephrology*, 2012.
- Goto, N. A., van Loon, I. N., Morpey, M. I., Verhaar, M. C., Willems, H. C., Emmelot-Vonk, M. H., . . . Hamaker, M. E. (2019). Geriatric Assessment in Elderly Patients with End-Stage Kidney Disease. *Nephron*, 141(1), 41-48. doi:10.1159/000494222
- Gray, K., Ficociello, L. H., Hunt, A. E., Mullon, C., & Brunelli, S. M. (2019). Phosphate binder pill burden, adherence, and serum phosphorus control among hemodialysis patients converting to sucroferric oxyhydroxide. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 12, 1.
- Guenzani, D., Buoli, M., Carnevali, G., Serati, M., Messa, P., & Vettoretti, S. (2018). Is there an association between severity of illness and psychiatric symptoms in patients with chronic renal failure? *Psychology, health & medicine*, 23(8), 970-979.
- Guerreiro, M., Silva, A. P., Botelho, M. A., Leitão, O., Castro-Caldas, A., & Garcia, C. (1994). Adaptação à população portuguesa da tradução do Mini Mental State Examination (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia*, 1(9), 9-10.
- Haynes, R., Staplin, N., Emberson, J., Herrington, W. G., Tomson, C., Agodoa, L., . . . Group, S. C. (2014). Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*, 64(1), 40-48. doi:10.1053/j.ajkd.2013.12.013
- Hays, R. D., Kallich, J. D., Mapes, D. L., Coons, S. J., Amin, N., Carter, W., & Kamberg, C. (1997). Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SFTM), Version 1.2: A Manual for Use and Scoring. In: Rand Santa Monica, CA.
- Hecking, M., Karaboyas, A., Antlanger, M., Saran, R., Wizemann, V., Chazot, C., . . . Wabel, P. (2013). Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: consensus opinion. *Am J Nephrol*, 38(1), 78-90. doi:10.1159/000353104
- Hecking, M., Moissl, U., Genser, B., Rayner, H., Dasgupta, I., Stuard, S., . . . Wabel, P. (2018). Greater fluid overload and lower interdialytic weight gain are

- independently associated with mortality in a large international hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. doi:10.1093/ndt/gfy083
- Holt, R. I., de Groot, M., Lucki, I., Hunter, C. M., Sartorius, N., & Golden, S. H. (2014). NIDDK international conference report on diabetes and depression: current understanding and future directions. *Diabetes Care*, 37(8), 2067-2077. doi:10.2337/dc13-2134
- Horne, R., & Weinman, J. (1999). Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of psychosomatic research*, 47(6), 555-567.
- Horne, R., & Weinman, J. (2002). Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychology and Health*, 17(1), 17-32.
- Howren, M. B., Kellerman, Q. D., Hillis, S. L., Cvengros, J., Lawton, W., & Christensen, A. J. (2016). Effect of a Behavioral Self-Regulation Intervention on Patient Adherence to Fluid-Intake Restrictions in Hemodialysis: a Randomized Controlled Trial. *Ann Behav Med*, 50(2), 167-176. doi:10.1007/s12160-015-9741-0
- Inouye, S. K., Studenski, S., Tinetti, M. E., & Kuchel, G. A. (2007). Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*, 55(5), 780-791. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x
- Isakova, T., Nickolas, T. L., Denburg, M., Yarlagadda, S., Weiner, D. E., Gutierrez, O. M., . . . Kramer, H. (2017). KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*, 70(6), 737-751. doi:10.1053/j.ajkd.2017.07.019
- Iyasere, O. U., Brown, E. A., Johansson, L., Huson, L., Smee, J., Maxwell, A. P., . . . Davenport, A. (2015). Quality of Life and Physical Function in Older Patients on Dialysis: A Comparison of Assisted Peritoneal Dialysis with Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology, CJN*. 01050115.
- Jager, K. J., Lindholm, B., Goldsmith, D., Fliser, D., Wiecek, A., Suleymanlar, G., . . . Transplant, A. (2011). Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link? *Kidney Int Suppl* (2011), 1(1), 21-23. doi:10.1038/kisup.2011.7
- Jamerson, B. D., Fillenbaum, G. G., Sloane, R., & Morey, M. C. (2016). A New Method of Identifying Characteristics of Needing Help to Take Medications in an Older

- Representative Community□Dwelling Population: The Older Adults Medication Assist Scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(6), 1195-1202.
- Jean, G., Hurot, J. M., Deleaval, P., Mayor, B., & Lorriaux, C. (2015). Online-haemodiafiltration vs. conventional haemodialysis: a cross-over study. *BMC Nephrol*, 16, 70. doi:10.1186/s12882-015-0062-0
- Johansen, K. L., Dalrymple, L. S., Delgado, C., Chertow, G. M., Segal, M. R., Chiang, J., . . . Kaysen, G. A. (2017). Factors associated with frailty and its trajectory among patients on hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(7), 1100-1108.
- Johansen, K. L., Dalrymple, L. S., Delgado, C., Kaysen, G. A., Kornak, J., Grimes, B., & Chertow, G. M. (2014). Association between body composition and frailty among prevalent hemodialysis patients: a US Renal Data System special study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(2), 381-389.
- Johansen, K. L., Dalrymple, L. S., Glidden, D., Delgado, C., Kaysen, G. A., Grimes, B., & Chertow, G. M. (2016). Association of Performance-Based and Self-Reported Function-Based Definitions of Frailty with Mortality among Patients Receiving Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. doi:10.2215/CJN.03710415
- Johansen, K. L., Dalrymple, L. S., Glidden, D., Delgado, C., Kaysen, G. A., Grimes, B., & Chertow, G. M. (2016). Association of Performance-Based and Self-Reported Function-Based Definitions of Frailty with Mortality among Patients Receiving Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(4), 626-632.
- Kallenberg, M. H., Kleinveld, H. A., Dekker, F. W., van Munster, B. C., Rabelink, T. J., van Buren, M., & Mooijaart, S. P. (2016). Functional and Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Health Outcomes in Older Patients Reaching ESRD-A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11(9), 1624-1639. doi:10.2215/CJN.13611215
- Kane, R. L., Shamliyan, T., Talley, K., & Pacala, J. (2012). The association between geriatric syndromes and survival. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(5), 896-904.
- Kaufman, S. R. (1994). The social construction of frailty: an anthropological perspective. *Journal of Aging Studies*, 8(1), 45-58.
- Kaysen, G. A. (2009). Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4 Suppl 1, S56-63. doi:10.2215/CJN.03090509
- Kazama, S., Kazama, J. J., Wakasugi, M., Ito, Y., Narita, I., Tanaka, M., . . . Tanigawa, K. (2018). Emotional disturbance assessed by the Self-Rating Depression

- Scale test is associated with mortality among Japanese Hemodialysis patients. *Fukushima journal of medical science*, 2016-2021.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. (2017). KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 7(1), 1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001
- Kim, J. C., Kalantar-Zadeh, K., & Kopple, J. D. (2013). Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 24(3), 337-351. doi:10.1681/ASN.2012010047
- Kim, Y., Evangelista, L. S., Phillips, L. R., Pavlish, C., & Kopple, J. D. (2010). The End-Stage Renal Disease Adherence Questionnaire (ESRD-AQ): testing the psychometric properties in patients receiving in-center hemodialysis. *Nephrol Nurs J*, 37(4), 377-393.
- Kimmel, P. L., Weihs, K., & Peterson, R. A. (1993). Survival in hemodialysis patients: the role of depression. *J Am Soc Nephrol*, 4(1), 12-27.
- Kingma, J. G., Simard, D., Rouleau, J. R., Drolet, B., & Simard, C. (2017). The Physiopathology of Cardiorenal Syndrome: A Review of the Potential Contributions of Inflammation. *J Cardiovasc Dev Dis*, 4(4). doi:10.3390/jcdd4040021
- Kooman, J. P., Dekker, M. J., Usvyat, L. A., Kotanko, P., van der Sande, F. M., Schalkwijk, C. G., . . . Stenvinkel, P. (2017). Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 313(4), F938-F950. doi:10.1152/ajprenal.00256.2017
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, 16(9), 606-613.
- Kuss, R., Legrain, M., Mathe, G., Nedey, R., & Camey, M. (1962). Homologous human kidney transplantation. Experience with six patients. *Postgrad Med J*, 38, 528-531.
- Kusztal, M., Trafidło, E., Madziarska, K., Augustyniak-Bartosik, H., Karczewski, M., Weyde, W., . . . Klinger, M. (2018). Depressive symptoms but not chronic pain have an impact on the survival of patients undergoing maintenance hemodialysis. *Archives of medical science: AMS*, 14(2), 265.
- Lai, C., Aceto, P., Luciani, M., Fazzari, E., Cesari, V., Luciano, S., . . . Bruzzese, V. (2017). Emotional management and biological markers of dietetic regimen in chronic kidney disease patients. *Renal failure*, 39(1), 173-178.

- Lankhorst, C. E., & Wish, J. B. (2010). Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev*, 24(1), 39-47. doi:10.1016/j.blre.2009.09.001
- LaPointe Rudow, D., Hays, R., Baliga, P., Cohen, D. J., Cooper, M., Danovitch, G. M., . . . Rodrigue, J. R. (2015). Consensus conference on best practices in live kidney donation: recommendations to optimize education, access, and care. *Am J Transplant*, 15(4), 914-922. doi:10.1111/ajt.13173
- Lee, S. W., Lee, A., Yu, M.-Y., Kim, S.-w., Kim, K.-i., Na, K. Y., . . . Chin, H. J. (2017). Is frailty a modifiable risk factor of future adverse outcomes in elderly patients with incident end-stage renal disease? *Journal of Korean medical science*, 32(11), 1800-1806.
- Lee, S. Y., Yang, D. H., Hwang, E., Kang, S. H., Park, S. H., Kim, T. W., . . . Kim, J. C. (2017). The Prevalence, Association, and Clinical Outcomes of Frailty in Maintenance Dialysis Patients. *J Ren Nutr*, 27(2), 106-112. doi:10.1053/j.jrn.2016.11.003
- Leitão, O., & Nina, A. (2008). Escalas e testes na demência. *Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência*, 107-110.
- Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Greene, T., Rogers, N., & Roth, D. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130(6), 461-470.
- Levin, A., Stevens, P. E., Bilous, R. W., Coresh, J., De Francisco, A. L., De Jong, P. E., . . . Lamb, E. J. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 1-150.
- Lipska, K. J., Krumholz, H., Soones, T., & Lee, S. J. (2016). Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA*, 315(10), 1034-1045. doi:10.1001/jama.2016.0299
- Liyanage, T., Ninomiya, T., Jha, V., Neal, B., Patrice, H. M., Okpechi, I., . . . Perkovic, V. (2015). Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*, 385(9981), 1975-1982. doi:10.1016/S0140-6736(14)61601-9
- Loosman, W. L., Haverkamp, G. L. G., van den Beukel, T. O., Hoekstra, T., Dekker, F. W., Chandie Shaw, P. K., . . . Honig, A. (2018). Depressive and Anxiety Symptoms in Dutch Immigrant and Native Dialysis Patients. *J Immigr Minor Health*, 20(6), 1339-1346. doi:10.1007/s10903-018-0722-9

- Lopes, A. A., Bragg-Gresham, J. L., Elder, S. J., Ginsberg, N., Goodkin, D. A., Pifer, T., . . . Akizawa, T. (2010). Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Journal of renal nutrition*, 20(4), 224-234.
- Lubben, J., Blozik, E., Gillmann, G., Iliffe, S., von Renteln Kruse, W., Beck, J. C., & Stuck, A. E. (2006). Performance of an abbreviated version of the Lubben Social Network Scale among three European community-dwelling older adult populations. *The Gerontologist*, 46(4), 503-513.
- Luis, D., Zlatkis, K., Comenge, B., Garcia, Z., Navarro, J. F., Lorenzo, V., & Carrero, J. J. (2016). Dietary Quality and Adherence to Dietary Recommendations in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Ren Nutr*, 26(3), 190-195. doi:10.1053/j.jrn.2015.11.004
- Macário, F. (2016). *Relatório gabinete de registo da SPN. Tratamento substitutivo renal da doença renal crónica estadio V em Portugal*. . http://www.spnefro.pt/tratamento_da_doenca_renal_terminal/2017
- Marcelli, D., Usvyat, L. A., Kotanko, P., Bayh, I., Canaud, B., Etter, M., . . . Consortium, M. O. D. O. (2015). Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(7), 1192-1200. doi:10.2215/CJN.08550814
- Mavrakanas, T. A., & Charytan, D. M. (2016). Cardiovascular complications in chronic dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 25(6), 536-544. doi:10.1097/MNH.0000000000000280
- Mazairac, A. H., de Wit, G. A., Grooteman, M. P., Penne, E. L., van der Weerd, N. C., den Hoedt, C. H., . . . Investigators, C. (2013). Effect of hemodiafiltration on quality of life over time. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(1), 82-89. doi:10.2215/CJN.00010112
- Mazidi, M., Rezaie, P., Covic, A., Malyszko, J., Rysz, J., Kengne, A. P., & Banach, M. (2017). Telomere attrition, kidney function, and prevalent chronic kidney disease in the United States. *Oncotarget*, 8(46), 80175-80181. doi:10.18632/oncotarget.20706
- McAdams-DeMarco, M., Ying, H., Olorundare, I., King, E., Desai, N., Dagher, N., . . . Segev, D. (2016). Frailty and Health-Related Quality of Life in End Stage Renal Disease Patients of All Ages. *The Journal of frailty & aging*, 5(3), 174-179.
- McAdams-DeMarco, M. A., Suresh, S., Law, A., Salter, M. L., Gimenez, L. F., Jaar, B. G., . . . Segev, D. L. (2013). Frailty and falls among adult patients undergoing

- chronic hemodialysis: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*, 14, 224. doi:10.1186/1471-2369-14-224
- McAdams-DeMarco, M. A., Tan, J., Salter, M. L., Gross, A., Meoni, L. A., Jaar, B. G., . . . Sozio, S. M. (2015). Frailty and Cognitive Function in Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(12), 2181-2189. doi:10.2215/CJN.01960215
- McAdams-DeMarco, M. A., Law, A., Salter, M. L., Boyarsky, B., Gimenez, L., Jaar, B. G., . . . Segev, D. L. (2013). Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(6), 896-901.
- McDougall, K. A., Larkin, J. W., Wingard, R. L., Jiao, Y., Rosen, S., Ma, L., . . . Maddux, F. W. (2018). Depressive affect in incident hemodialysis patients. *Clin Kidney J*, 11(1), 123-129. doi:10.1093/ckj/sfx054
- McGuire, S., Horton, E. J., Renshaw, D., Jimenez, A., Krishnan, N., & McGregor, G. (2018). Hemodynamic Instability during Dialysis: The Potential Role of Intradialytic Exercise. *Biomed Res Int*, 2018, 8276912. doi:10.1155/2018/8276912
- McIntyre, C. W., Harrison, L. E., Eldehni, M. T., Jefferies, H. J., Szeto, C. C., John, S. G., . . . Li, P. K. (2011). Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(1), 133-141. doi:10.2215/CJN.04610510
- McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D., & de Benoist, B. (2009). Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*, 12(4), 444-454. doi:10.1017/S1368980008002401
- Mehrotra, R., Peralta, C. A., Chen, S. C., Li, S., Sachs, M., Shah, A., . . . Kidney Early Evaluation Program, I. (2013). No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int*, 84(5), 989-997. doi:10.1038/ki.2013.145
- Meulendijks, F. G., Hamaker, M. E., Boereboom, F. T., Kalf, A., Vogtlander, N. P., & van Munster, B. C. (2015). Groningen frailty indicator in older patients with end-stage renal disease. *Ren Fail*, 37(9), 1419-1424. doi:10.3109/0886022X.2015.1077315
- Mikhail, A., Brown, C., Williams, J. A., Mathrani, V., Shrivastava, R., Evans, J., . . . Bhandari, S. (2017). Renal association clinical practice guideline on Anaemia of

- Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol*, 18(1), 345. doi:10.1186/s12882-017-0688-1
- Miranda, J., Poveda, V., & Costa, E. (2017). Adherence to Medical Plans in End-Stage Kidney Disease Patients Under Dialysis. In E. Costa, A. Giardini, & A. Monaco (Eds.), *Adherence to Medical Plans for Active and Healthy Ageing* (pp. 245-259). New York: Nova Science Publishers.
- Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2001). Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *The Scientific World Journal*, 1, 323-336.
- Miyata, K. N., Shen, J. I., Nishio, Y., Haneda, M., Dadzie, K. A., Sheth, N. R., . . . Winchester, J. F. (2018). Patient knowledge and adherence to maintenance hemodialysis: an International comparison study. *Clin Exp Nephrol*, 22(4), 947-956. doi:10.1007/s10157-017-1512-8
- Mok, M. M. Y., Liu, C. K. M., Lam, M. F., Kwan, L. P. Y., Chan, G. C. W., Ma, M. K. M., . . . Chan, T. M. (2019). A Longitudinal Study on the Prevalence and Risk Factors for Depression and Anxiety, Quality of Life, and Clinical Outcomes in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int*, 39(1), 74-82. doi:10.3747/pdi.2017.00168
- Moreau-Gaudry, X., Guebre-Egziabher, F., Jean, G., Genet, L., Lataillade, D., Legrand, E., . . . Fouque, D. (2011). Serum creatinine improves body mass index survival prediction in hemodialysis patients: a 1-year prospective cohort analysis from the ARNOS study. *J Ren Nutr*, 21(5), 369-375. doi:10.1053/j.jrn.2010.08.005
- Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-Wood, M., & Ward, H. J. (2008). Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 10(5), 348-354.
- Morisky, D. E., Green, L. W., & Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*, 24(1), 67-74.
- Morisky, D. E., Green, L. W., & Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*, 24(1), 67-74.
- Morley, J. E., Malmstrom, T. K., & Miller, D. K. (2012). A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*, 16(7), 601-608.
- Moser, B. A., & Nakamura, T. M. (2009). Protection and replication of telomeres in fission yeast. *Biochem Cell Biol*, 87(5), 747-758. doi:10.1139/O09-037
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World

- Health Surveys. *Lancet*, 370(9590), 851-858. doi:10.1016/S0140-6736(07)61415-9
- Munger, M. A. (2010). Polypharmacy and combination therapy in the management of hypertension in elderly patients with co-morbid diabetes mellitus. *Drugs Aging*, 27(11), 871-883. doi:10.2165/11538650-000000000-00000
- National Kidney Foundation. (2015). KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis*, 66(5), 884-930. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.015
- Neri, L., Martini, A., Andreucci, V. E., Gallieni, M., Rey, L. A., Brancaccio, D., & MigliorDialisi Study, G. (2011). Regimen complexity and prescription adherence in dialysis patients. *Am J Nephrol*, 34(1), 71-76. doi:10.1159/000328391
- Nieuwlaat, R., Wilczynski, N., Navarro, T., Hobson, N., Jeffery, R., Keepanasseril, A., . . . Haynes, R. B. (2014). Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*(11), CD000011. doi:10.1002/14651858.CD000011.pub4
- Olde Rikkert, M. G., Rigaud, A. S., van Hoeyweghen, R. J., & de Graaf, J. (2003). Geriatric syndromes: medical misnomer or progress in geriatrics? *Neth J Med*, 61(3), 83-87.
- Pais-Ribeiro, J., Silva, I., Ferreira, T., Martins, A., Meneses, R., & Baltar, M. (2007). Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Health Med*, 12(2), 225-235; quiz 235-227. doi:10.1080/13548500500524088
- Palmer, S., Vecchio, M., Craig, J. C., Tonelli, M., Johnson, D. W., Nicolucci, A., . . . Strippoli, G. F. (2013). Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int*, 84(1), 179-191. doi:10.1038/ki.2013.77
- Panwar, B., & Gutierrez, O. M. (2016). Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*, 36(4), 252-261. doi:10.1016/j.semnephrol.2016.05.002
- Parker, K., Bull-Engelstad, I., Aasebø, W., von der Lippe, N., Reier-Nilsen, M., Os, I., & Stavem, K. (2019). Medication regimen complexity and medication adherence in elderly patients with chronic kidney disease. *Hemodialysis International*.
- Peron, E. P., Ogbonna, K. C., & Donohoe, K. L. (2015). Antidiabetic medications and polypharmacy. *Clin Geriatr Med*, 31(1), 17-27, vii. doi:10.1016/j.cger.2014.08.017

- Pfister, B., Jonsson, J., & Gustafsson, M. (2017). Drug-related problems and medication reviews among old people with dementia. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 18(1), 52.
- Poesen, R., Ramezani, A., Claes, K., Augustijns, P., Kuypers, D., Barrows, I. R., . . . Raj, D. S. (2015). Associations of Soluble CD14 and Endotoxin with Mortality, Cardiovascular Disease, and Progression of Kidney Disease among Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(9), 1525-1533. doi:10.2215/CJN.03100315
- Ponticelli, C., Sala, G., & Glassock, R. J. (2015). Drug management in the elderly adult with chronic kidney disease: a review for the primary care physician. *Mayo Clin Proc*, 90(5), 633-645. doi:10.1016/j.mayocp.2015.01.016
- Poveda, V., Amado, L., Filgueiras, M., Teixeira, L., Miranda, V., Santos-Silva, A., . . . Costa, E. (2016). End-stage renal disease adherence questionnaire: translation and validation to the portuguese language. *Ren Fail*, 38(10), 1633-1638. doi:10.1080/0886022X.2016.1209063
- Poveda, V., Filgueiras, M., Miranda, V., Santos-Silva, A., Paúl, C., & Costa, E. (2017). Frailty in End-Stage Renal Disease Patients under Dialysis and Its Association with Clinical and Biochemical Markers. *J Frailty Aging*, 6(2), 103-106. doi:10.14283/jfa.2017.14
- Pun, P. H., Horton, J. R., & Middleton, J. P. (2013). Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(5), 797-803. doi:10.2215/CJN.10000912
- Raebel, M. A., Schmittiel, J., Karter, A. J., Konieczny, J. L., & Steiner, J. F. (2013). Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care*, 51(8 Suppl 3), S11-21. doi:10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a
- Raphael, D., Cava, M., Brown, I., Renwick, R., Heathcote, K., Weir, N., . . . Kirwan, L. (1995). Frailty: a public health perspective. *Can J Public Health*, 86(4), 224-227.
- Read, J. R., Sharpe, L., Modini, M., & Dear, B. F. (2017). Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 221, 36-46. doi:10.1016/j.jad.2017.06.009
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 139(9), 1136-1139. doi:10.1176/ajp.139.9.1136
- Rhee, J. W., Wiviott, S. D., Scirica, B. M., Gibson, C. M., Murphy, S. A., Bonaca, M. P., . . . Mega, J. L. (2014). Clinical features, use of evidence-based therapies, and cardiovascular outcomes among patients with chronic kidney disease following

- non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*, 37(6), 350-356. doi:10.1002/clc.22253
- Ribeiro, O., Teixeira, L., Duarte, N., Azevedo, M. J., Araújo, L., Barbosa, S., & Paúl, C. (2012). Versão Portuguesa da Escala Breve de Redes Sociais de Lubben (LSNS-6). *Kairós. Revista da Faculdade de Ciências Humanas e Saúde*. ISSN 2176-901X, 15, 217-234.
- Rockwood, K., Fox, R. A., Stolee, P., Robertson, D., & Beattie, B. L. (1994). Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ*, 150(4), 489-495.
- Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*, 173(5), 489-495. doi:10.1503/cmaj.050051
- Rockwood, K., Stadnyk, K., MacKnight, C., McDowell, I., Hébert, R., & Hogan, D. B. (1999). A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *The Lancet*, 353(9148), 205-206. doi:10.1016/s0140-6736(98)04402-x
- Rolfson, D. B., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., Tahir, A., & Rockwood, K. (2006). Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*, 35(5), 526-529. doi:10.1093/ageing/afl041
- Roman-Garcia, P., Carrillo-Lopez, N., & Cannata-Andia, J. B. (2009). Pathogenesis of bone and mineral related disorders in chronic kidney disease: key role of hyperphosphatemia. *J Ren Care*, 35 Suppl 1, 34-38. doi:10.1111/j.1755-6686.2009.00050.x
- Romero-Ortuno, R., Fouweather, T., & Jagger, C. (2013). Cross-national disparities in sex differences in life expectancy with and without frailty. *Age and ageing*, 43(2), 222-228.
- Roshanravan, B., Robinson-Cohen, C., Patel, K. V., Ayers, E., Littman, A. J., De Boer, I. H., . . . Kestenbaum, B. (2013). Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, ASN. 2012070702.
- Roy-Chaudhury, P., Tumlin, J. A., Koplan, B. A., Costea, A. I., Kher, V., Williamson, D., . . . committees. (2018). Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle. *Kidney Int*, 93(4), 941-951. doi:10.1016/j.kint.2017.11.019
- Sakao, Y., Ojima, T., Yasuda, H., Hashimoto, S., Hasegawa, T., Iseki, K., . . . Kato, A. (2016). Serum creatinine modifies associations between body mass index and mortality and morbidity in prevalent hemodialysis patients. *PloS one*, 11(3), e0150003.

- Salter, M. L., Gupta, N., Massie, A. B., McAdams-DeMarco, M. A., Law, A. H., Jacob, R. L., . . . Segev, D. L. (2015). Perceived frailty and measured frailty among adults undergoing hemodialysis: a cross-sectional analysis. *BMC Geriatr*, 15, 52. doi:10.1186/s12877-015-0051-y
- Sampaio, R., Azevedo, L. F., Dias, C. C., Horne, R., & Castro Lopes, J. M. (2019). Portuguese version of the Medication Adherence Report Scale (MARS-9): Validation in a population of chronic pain patients. *Journal of evaluation in clinical practice*.
- Schopmeyer, L., El Moumni, M., Nieuwenhuijs-Moeke, G. J., Berger, S. P., Bakker, S. J., & Pol, R. A. (2019). Frailty has a significant influence on postoperative complications after kidney transplantation—a prospective study on short-term outcomes. *Transplant International*, 32(1), 66-74.
- Schrier, R. W., Brosnahan, G., Cadnapaphornchai, M. A., Chonchol, M., Friend, K., Gitomer, B., & Rossetti, S. (2014). Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*, 25(11), 2399-2418. doi:10.1681/ASN.2013111184
- Schuurmans, H., Steverink, N., Lindenberg, S., Frieswijk, N., & Slaets, J. P. (2004). Old or frail: what tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59(9), M962-965.
- Segall, L., Nistor, I., Van Biesen, W., Brown, E. A., Heaf, J. G., Lindley, E., . . . Covic, A. (2017). Dialysis modality choice in elderly patients with end-stage renal disease: a narrative review of the available evidence. *Nephrol Dial Transplant*, 32(1), 41-49. doi:10.1093/ndt/gfv411
- Shimizu, U., Aoki, H., Sakagami, M., & Akazawa, K. (2018). Walking ability, anxiety and depression, significantly decrease EuroQol 5-Dimension 5-Level scores in older hemodialysis patients in Japan. *Archives of gerontology and geriatrics*, 78, 96-100.
- Smyth, W., Hartig, V., Hayes, M., & Manickam, V. (2015). Patients' adherence to aspects of haemodialysis regimens in tropical north Queensland, Australia. *J Ren Care*, 41(2), 110-118. doi:10.1111/jorc.12108
- Soeters, P. B., Wolfe, R. R., & Shenkin, A. (2019). Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 43(2), 181-193. doi:10.1002/jpen.1451
- Soliman, E. Z., Prineas, R. J., Go, A. S., Xie, D., Lash, J. P., Rahman, M., . . . Chronic Renal Insufficiency Cohort Study, G. (2010). Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*, 159(6), 1102-1107. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.027

- Sousa-Martins, P., Moura, A., Madureira, J., Alija, P., Oliveira, J. G., Lopez, M., . . . Costa, E. (2016). Risk factors for mortality in end-stage kidney disease patients under online-hemodiafiltration: three-year follow-up study. *Biomarkers*, 21(6), 544-550. doi:10.3109/1354750X.2016.1160428
- Stacy, S. R., Suarez-Cuervo, C., Berger, Z., Wilson, L. M., Yeh, H. C., Bass, E. B., & Michos, E. D. (2014). Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med*, 161(7), 502-512. doi:10.7326/M14-0746
- Stevens, G. A., Finucane, M. M., De-Regil, L. M., Paciorek, C. J., Flaxman, S. R., Branca, F., . . . Nutrition Impact Model Study, G. (2013). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*, 1(1), e16-25. doi:10.1016/S2214-109X(13)70001-9
- Sullivan, M. D., O'Connor, P., Feeney, P., Hire, D., Simmons, D. L., Raisch, D. W., . . . Katon, W. J. (2012). Depression predicts all-cause mortality: epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. *Diabetes Care*, 35(8), 1708-1715. doi:10.2337/dc11-1791
- Swidler, M. (2013). Considerations in starting a patient with advanced frailty on dialysis: complex biology meets challenging ethics. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(8), 1421-1428. doi:10.2215/CJN.12121112
- Szeto, C.-C., Chan, G. C.-K., Ng, J. K.-C., Chow, K.-M., Kwan, B. C.-H., Cheng, P. M.-S., . . . Li, P. K.-T. (2018). Depression and Physical Frailty Have Additive Effect on the Nutritional Status and Clinical Outcome of Chinese Peritoneal Dialysis. *Kidney and Blood Pressure Research*, 43(3), 914-923.
- Taketani, Y., Koiwa, F., & Yokoyama, K. (2017). Management of phosphorus load in CKD patients. *Clin Exp Nephrol*, 21(Suppl 1), 27-36. doi:10.1007/s10157-016-1360-y
- Tamaura, Y., Nishitani, M., Akamatsu, R., Tsunoda, N., Iwasawa, F., Fujiwara, K., . . . Sakai, T. (2019). Association Between Interdialytic Weight Gain, Perception About Dry Weight, and Dietary and Fluid Behaviors Based on Body Mass Index Among Patients on Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition*, 29(1), 24-32. e25.
- Tohme, F., Mor, M. K., Pena-Polanco, J., Green, J. A., Fine, M. J., Palevsky, P. M., & Weisbord, S. D. (2017). Predictors and outcomes of non-adherence in patients receiving maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol*, 49(8), 1471-1479. doi:10.1007/s11255-017-1600-4

- Tomata, Y., Hozawa, A., Ohmori-Matsuda, K., Nagai, M., Sugawara, Y., Nitta, A., . . . Tsuji, I. (2011). Validation of the Kihon Checklist for predicting the risk of 1-year incident long-term care insurance certification: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*, 58(1), 3-13.
- Tonelli, M., Wiebe, N., Knoll, G., Bello, A., Browne, S., Jadhav, D., . . . Gill, J. (2011). Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*, 11(10), 2093-2109. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x
- Tsai, W. C., Wu, H. Y., Peng, Y. S., Yang, J. Y., Chen, H. Y., Chiu, Y. L., . . . Chien, K. L. (2017). Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 177(6), 792-799. doi:10.1001/jamainternmed.2017.0197
- Tziomalos, K., & Athyros, V. G. (2015). Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud*, 12(1-2), 110-118. doi:10.1900/RDS.2015.12.110
- Untas, A., Thumma, J., Rascole, N., Rayner, H., Mapes, D., Lopes, A. A., . . . Combe, C. (2011). The associations of social support and other psychosocial factors with mortality and quality of life in the dialysis outcomes and practice patterns study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(1), 142-152. doi:10.2215/CJN.02340310
- van Loon, I. N., Wouters, T. R., Boereboom, F. T., Bots, M. L., Verhaar, M. C., & Hamaker, M. E. (2016). The Relevance of Geriatric Impairments in Patients Starting Dialysis: A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11(7), 1245-1259. doi:10.2215/CJN.06660615
- Van Pilsum Rasmussen, S., Konel, J., Warsame, F., Ying, H., Buta, B., Haugen, C., . . . McAdams-DeMarco, M. A. (2018). Engaging clinicians and patients to assess and improve frailty measurement in adults with end stage renal disease. *BMC Nephrol*, 19(1), 8. doi:10.1186/s12882-017-0806-0
- van Sandwijk, M. S., Al Arashi, D., van de Hare, F. M., van der Torren, J. M. R., Kersten, M. J., Bijlsma, J. A., . . . Bemelman, F. J. (2018). Fatigue, anxiety, depression and quality of life in kidney transplant recipients, haemodialysis patients, patients with a haematological malignancy and healthy controls. *Nephrol Dial Transplant*. doi:10.1093/ndt/gfy103
- Vaughan, L., Corbin, A. L., & Goveas, J. S. (2015). Depression and frailty in later life: a systematic review. *Clin Interv Aging*, 10, 1947-1958. doi:10.2147/CIA.S69632

- Velez-Velez, E., & Bosch, R. J. (2016). Illness perception, coping and adherence to treatment among patients with chronic kidney disease. *J Adv Nurs*, 72(4), 849-863. doi:10.1111/jan.12873
- Vitorino, L. M., Soares, R., Santos, A. E. O., Lucchetti, A. L. G., Cruz, J. P., Cortez, P. J. O., & Lucchetti, G. (2018). Two Sides of the Same Coin: The Positive and Negative Impact of Spiritual Religious Coping on Quality of Life and Depression in Dialysis Patients. *J Holist Nurs*, 36(4), 332-340. doi:10.1177/0898010117725429
- Vodicar, J., Pajek, J., Hadzic, V., & Bucar Pajek, M. (2018). Relation of Lean Body Mass and Muscle Performance to Serum Creatinine Concentration in Hemodialysis Patients. *Biomed Res Int*, 2018, 4816536. doi:10.1155/2018/4816536
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppar, T., . . . Team, A. B. C. P. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*, 73(5), 691-705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- Washington, T. R., Hain, D. J., Zimmerman, S., & Carlton-LaNey, I. (2018). Identification of Potential Mediators Between Depression and Fluid Adherence in Older Adults Undergoing Hemodialysis Treatment. *Nephrology Nursing Journal*, 45(3), 251-258.
- Weischer, M., Bojesen, S. E., Cawthon, R. M., Freiberg, J. J., Tybjaerg-Hansen, A., & Nordestgaard, B. G. (2012). Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32(3), 822-829. doi:10.1161/ATVBAHA.111.237271
- Weischer, M., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2014). Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart. *PLoS Genet*, 10(3), e1004191. doi:10.1371/journal.pgen.1004191
- Wileman, V., Farrington, K., Wellsted, D., Almond, M., Davenport, A., & Chilcot, J. (2015). Medication beliefs are associated with phosphate binder non-adherence in hyperphosphatemic haemodialysis patients. *Br J Health Psychol*, 20(3), 563-578. doi:10.1111/bjhp.12116
- Wong, M. M., McCullough, K. P., Bieber, B. A., Bommer, J., Hecking, M., Levin, N. W., . . . Robinson, B. M. (2017). Interdialytic Weight Gain: Trends, Predictors, and Associated Outcomes in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 69(3), 367-379. doi:10.1053/j.ajkd.2016.08.030

- World Health Organization. (2015). *World report on ageing and health: summary*. Retrieved from Geneva: <http://www.who.int/iris/handle/10665/186468>
- World Health Organization. (2017). *Noncommunicable diseases Progress Monitor 2017*. Retrieved from Geneva: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258940/9789241513029-eng.pdf?sequence=1>
- World Health Organization. (2018). *World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. (978-92-4-156558-5). Retrieved from Geneva: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1>
- Wouters, O. J., O'Donoghue, D. J., Ritchie, J., Kanavos, P. G., & Narva, A. S. (2015). Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nat Rev Nephrol*, 11(8), 491-502. doi:10.1038/nrneph.2015.85
- Yaffe, K., Ackerson, L., Kurella Tamura, M., Le Blanc, P., Kusek, J. W., Sehgal, A. R., . . . Chronic Renal Insufficiency Cohort, I. (2010). Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc*, 58(2), 338-345. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 17(1), 37-49.
- Young, H. M. L., Jeurkar, S., Churchward, D. R., Dungey, M., Stensel, D. J., Bishop, N. C., . . . Burton, J. O. (2018). Implementing a theory-based intradialytic exercise programme in practice: a quality improvement project. *Clin Kidney J*, 11(6), 832-840. doi:10.1093/ckj/sfy050
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67(6), 361-370.
- Zung, W. W., Richards, C. B., & Short, M. J. (1965). Self-rating depression scale in an outpatient clinic: further validation of the SDS. *Archives of general psychiatry*, 13(6), 508-515.